ISSN 2307-3586

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

19
2013

онкология, гематология и радиология № 2

Обзор

Место цетуксимаба в лечении метастатического колоректального рака

Возможности аналогов соматостатина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы

Практика

Эффективность и токсичность комбинированного режима «доцетаксел + цисплатин + лейковорин + 5-фторурацил» при диссеминированном раке желудка

Применение эверолимуса в лечении высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей

Опыт оптимизации таргетной терапии иматинибом у пациентки с диссеминированной формой ГИСО прямой кишки

Терапия соматогенных психозов у больных с онкогематологическими заболеваниями

Медицинский форум

Ведение онкологических пациентов с хронической болью

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы[1]

Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

60%* снижение уровня ПСА[2]

88%* отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.[2]

80%* уменьшение или отсутствие болевого синдрома[2]

85%* объективный положительный ответ на лечение[1]

Способ применения и дозы: Октреотид–депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2–х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

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

* – % количества пациентов.
1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов , С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва. 2009
2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/
Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.

15 лет ФАРМ СИНТЕЗ с 1997 года

Реклама

Информация для специалистов здравоохранения. РУ № ЛС-001945-030811.

Эффективная фармакотерапия. 19/2013. Онкология, гематология и радиология. № 2

Генеральный директор издательского дома Группы компаний «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(sinmed1@mail.ru)

Руководитель проекта
М. ЕРЕМИНА
(medin@webmed.ru)

Научный редактор
проф. В.А. ГОРБУНОВА

Редакционный совет:
М.Е. АБРАМОВ, Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, И.С. БАЗИН, А.С. БАРЧУК, Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ, И.В. ВЫСОЦКАЯ, А.М. ГАРИН, А.К. ГОЛЕНКОВ, С.Л. ГУТОРОВ, Н.И. РОЖКОВА, В.Б. МАТВЕЕВ, Г.Л. МЕНТКЕВИЧ, И.В. ПОДДУБНАЯ, В.В. ПТУШКИН, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Н. ТУРКИНА, С.А. ТЮЛЯНДИН

Редакция журнала:
Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Набор Е. ВИНОГРАДОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Издательский дом Группы компаний «Медфорум»:
127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлис»
Тираж: 10 тыс. экз.

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Медицинские новости 4

Клиническая эффективность

Е.В. ТРУСИЛОВА, Н.С. БЕСОВА, С.В. ЛИМАРЕВА, С.Г. БАГРОВА, В.А. ГОРБУНОВА, Ю.В. БОНДАРЕНКО
Эффективность и токсичность комбинированного режима «доцетаксел + цисплатин + лейковорин + 5-фторурацил» при диссеминированном раке желудка 6

Н.В. ДОБРОВА
Место цетуксимаба в лечении метастатического колоректального рака 14

А.А. ГРИЦКЕВИЧ, С.В. МИШУГИН, И.Г. РУСАКОВ
Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы 22

Клиническая практика

В.А. ГОРБУНОВА, А.Е. КУЗЬМИНОВ, Н.Ф. ОРЕЛ, А.А. МАРКОВИЧ, А.С. ОДИНЦОВА
Применение эверолимуса при высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях. Опыт отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН 28

Л.М. КОГОНИЯ, А.Г. КОРНИЛОВА, В.С. МАЗУРИН
Клинический опыт индивидуализации таргетной терапии пациентки с диссеминированной формой гастроинтестинальной стромальной опухоли прямой кишки (14.01.2012) 34

Осложнения онкогематологических заболеваний

Д.Э. ВЫБОРНЫХ
Терапия соматогенных психозов у больных с онкогематологическими заболеваниями 38

Медицинский форум

III Международная междисциплинарная конференция «Управляй болью»
Сателлитный симпозиум компании "Takeda"
«Ведение пациентов с хронической болью» 46

Effective Pharmacotherapy. 2013.
Issue 19. Oncology, hematology,
radiology. Issue 2

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

Editorial Council
M.Ye. ABRAMOV,
B.Ya. ALEXEYEV,
Ye.V. ARTAMONOVA,
I.S. BAZIN,
A.S. BARCHUK,
N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV,
I.V. VYSOTSKAYA,
A.M. GARIN,
A.K. GOLENKOV,
S.L. GUTOROV,
N.I. ROZHKOVA,
V.B. MATVEYEV,
G.L. MENTKEVICH,
I.V. PODDUBNAYA,
V.V. PTUSHKIN,
V.F. SEMIGLAZOV,
A.N. TURKINA,
S.A. TYULYANDIN

© Medforum Publishing House
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,
127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.webmed.ru

General manager
A. SINICHKIN,
sinmed1@mail.ru

Advertising manager
M. YERYOMINA,
medin@webmed.ru

Managing editor
O. PARPARA,
1redaktor@webmed.ru

Content

Medical news 4

Clinical efficacy

Ye.V. TRUSILOVA, N.S. BESOVA, S.V. LIMAREVA, S.G. BAGROVA, V.A. GORBUNOVA, Yu.V. BONDARENKO
Efficacy and toxicity of docetaxel, cisplatin and leucovorin combination in disseminated gastric cancer 6

N.V. DOBROVA
Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer 14

A.A. GRITSKEVICH, S.V. MISHUGIN, I.G. RUSAKOV
Somatostatin analogs in the treatment of castration-resistant prostate cancer 22

Clinical practice

V.A. GORBUNOVA, A.Ye. KUZMINOV, N.F. ORYOL, A.A. MARKOVICH, A.S. ODINTSOVA
Everolimus in high-differentiated neuroendocrine tumors. Experience of the Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences' 28

L.M. KOGONIYA, A.G. KORNILOVA, V.S. MAZURIN
Experience of tailored targeted therapy in a patient with disseminated anorectal gastrointestinal stromal tumor: case report (Jan 14, 2012) 34

Complications in oncohematological patients

D.E. VYBORNYKH
Therapy of somatogenic psychoses in hematologic malignancies patients 38

Medical forum

The III[rd] International Interscience Conference 'Manage Pain'

Takeda Satellite Symposium 'Management of Patients with Chronic Pain' 46

НОДГО

Общие усилия во благо детей!

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Адрес для корреспонденции: 117198,
г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.
Телефоны: 8-926-539-17-53, 8-495-287-65-70 (доб. 2212)
Факс: 8-495-664-70-78 с пометкой «Для Национального общества»
Электронный адрес: nodgo@yandex.ru

IV МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ СОВЕЩАНИЕ НОДГО

7–9 июня 2013 года

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Региональная общественная организация «Национальное общество детских гематологов и онкологов» (НОДГО) совместно с Федеральным научно-клиническим центром детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева объявляет о проведении IV Межрегионального совещания НОДГО.

Место проведения: г. Москва, г. Московский, микрорайон 1, д. 22 а, НМЦ АПК. В рамках научной программы совещания состоятся выступления ведущих специалистов в области детской гематологии – онкологии Российской Федерации и приглашенных зарубежных лекторов.

В научной программе совещания более 25 научных симпозиумов и круглых столов по различным вопросам детской гематологии – онкологии: терапии различных нозологических форм, роли детской хирургии в гематологии – онкологии, лучевой терапии и диагностики, анестезиологического пособия, сопроводительной терапии, паллиативной и психологической поддержки и другим вопросам.

Традиционно обширную научную программу дополнит выставка, где будут представлены различные направления медицинских технологий: лекарственные средства, медицинское оборудование, лабораторное оборудование и приборы, специализированные издания и литература.

В рамках совещания планируется приезд специалистов – членов НОДГО из различных регионов Российской Федерации. В настоящее время членами Национального общества детских гематологов и онкологов являются более 420 специалистов из 71 региона Российской Федерации. Формат совещания предполагает их тесное общение, получение новых знаний и навыков и, главное, является площадкой для открытой дискуссии. Традиционно данные мероприятия вызывают неподдельный интерес и доверие со стороны специалистов.

Подробности совещания можно узнать по телефонам или электронному адресу НОДГО.

Ждем вас на одном из интереснейших событий в российском медицинском сообществе!

Председатель организационного комитета, президент НОДГО, профессор, д.м.н.

А.А. Масчан

Медицинские новости

Врачи и пациенты против передачи закупок лекарств от гемофилии в регионы

В преддверии Всемирного дня гемофилии прошел круглый стол «Международные подходы к лечению больных гемофилией». Врачи и пациенты выступили за сохранение централизованного обеспечения препаратами больных с наследственными нарушениями свертываемости крови, которое доказало свою эффективность и экономическую выгоду при использовании бюджетных средств. Также на заседании было предложено пересмотреть стандарт терапии, чтобы он в большей степени отвечал международным требованиям и нуждам пациентов.

Передача закупок в регионы

Всероссийское общество гемофилии (ВОГ) и медицинская общественность всерьез обеспокоены передачей в 2014 г. полномочий по закупке препаратов для лечения пациентов с наследственными нарушениями свертываемости крови из центра в регионы Российской Федерации. Дробление закупок дорогостоящих препаратов на 747 аукционов неминуемо приведет к повышению цен на них и к дополнительным логистическим и организационным расходам.

«Передать функцию закупки препаратов в регионы можно только после грамотной подготовки этого процесса. Следует решить вопросы хранения, своевременной поставки препаратов, контроля. Если на данный момент мы проводим 16 тендеров в рамках национальной программы, теперь же это будет 700–800 тендеров, коллапс в каждом из которых скажется на пациентах», – говорит академик РАМН, профессор Александр Григорьевич РУМЯНЦЕВ.

В докладах отмечалось, что благодаря программе «7 нозологий» значительно улучшилось качество жизни больных и поэтому важно не перечеркнуть эти достижения, а наоборот, закрепить и улучшить прежние результаты.

«За это время количество госпитализаций больных гемофилией уменьшилось в 4 раза – и за всем этим стоит лекарственное обеспечение факторами свертывания крови... Слово “гемофилия” – теперь не приговор, а лишь определенный образ жизни и правила поведения. И если где-то не состоится тендер, задержатся поставки, все лечение будет сведено на нет», – комментирует президент ВОГ Юрий Александрович ЖУЛЁВ.

Расширение закупок

На круглом столе было предложено расширить список централизованно закупаемых концентратов факторов свертывания крови, чтобы лечение в большей степени отвечало международным стандартам и потребностям больных, а также приносило экономическую выгоду.

Так, по словам профессора Розы Исмаиловны ЯГУДИНОЙ (зав. кафедрой организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), проводившей масштабное исследование лечения ингибиторной гемофилии, экономия от введения антиингибиторного коагулянтного комплекса составляет 135 млн рублей. В данный момент для таких пациентов комплекс не закупается, и около 30% больных остаются без необходимого лечения.

Для заместительной терапии гемофилии А специалисты считают необходимым увеличение пропорции применения рекомбинантных факторов свертывания крови, в том числе за счет включения в терапию препаратов с МНН мороктоког альфа. В настоящее время в Российской Федерации используются преимущественно плазматические и значительно реже – рекомбинантные факторы свертывания крови (доля рекомбинантного фактора VIII около 14%). Врачи предложили довести соотношение плазматических и рекомбинантных препаратов до 50 × 50%.

Особое внимание было уделено обеспечению лекарственными препаратами пациентов с болезнью Виллебранда, которые в настоящее время не получают жизненно необходимого лечения. Включенные в перечень закупок препараты мало того что недостаточны, но и не содержат фактор Виллебранда. Такое лечение неэффективно, увеличивает риск тромботических осложнений, мешает социальной адаптации и увеличивает нагрузку на бюджет.

Профилактическое лечение гемофилии

Отдельно участники круглого стола обсудили вопросы профилактической медицины, которая впервые за долгие годы позволила вырастить целое поколение «пациентов без инвалидности». Факторы вводятся несколько раз в неделю независимо от наличия показаний. Дети, получавшие с начала 2000-х адекватное лечение, практически не отличаются от своих сверстников – они ходят в школы, занимаются спортом, становятся активными членами общества. Эта тенденция – надежда на завтрашний день в гемофилии, когда количество кровотечений в год приблизится к нулю.

По итогам круглого стола врачи и пациенты подписали резолюцию, которая будет направлена в Администрацию Президента РФ, Правительство РФ и Министерство здравоохранения.

Источник: пресс-релиз Всероссийского общества гемофилии

Медицинские новости

Компании BIND Therapeutics и AstraZeneca будут разрабатывать новый таргетный препарат класса Accurins™

Компании BIND Therapeutics и AstraZeneca объявили о стратегическом сотрудничестве по разработке и коммерциализации инновационного препарата класса Accurins™, обладающего адресным и программируемым действием. В основе разработки будет лежать уникальная технологическая платформа Medicinal Nanoengineering™, созданная компанией BIND Therapeutics, и селективный ингибитор киназы, созданный AstraZeneca.

Совместный проект основывается на недавно полученных научных данных, свидетельствующих о том, что препараты класса Accurins™ селективно накапливаются в поврежденных тканях и клетках, приводя к повышению концентрации препарата в зоне опухоли и снижению воздействия на здоровые ткани.

По условиям соглашения компании начнут совместную работу над завершением доклинических исследований препарата. Компания AstraZeneca получит эксклюзивную возможность вести разработку и коммерциализацию лекарственного средства, а BIND Therapeutics будет осуществлять производство препарата в ходе фазы разработки.

Компания BIND Therapeutics может рассчитывать на авансовые платежи и платежи по достижении контрольных этапов разработки до 69 млн долларов, а также на платежи свыше 130 млн долларов после прохождения контрольных этапов регистрации и продаж препарата. В случае вывода препаратов на рынок BIND Therapeutics будет получать лицензионные отчисления в зависимости от объемов продаж.

«Год назад компания BIND Therapeutics приступила к ряду проектов с крупными фармацевтическими компаниями. Наше партнерство с AstraZeneca одним из первых показало весьма успешные результаты. Мы рассчитываем на быстрое продвижение перспективного препарата класса Accurins™ в стадию разработки. Мы рады продолжить наше сотрудничество с AstraZeneca, ведущей глобальной биофармацевтической компанией», – заявил Скотт МИНИК (Scott Minick), президент и исполнительный директор компании BIND Therapeutics.

«AstraZeneca уверена, что таргетные препараты, которые воздействуют на причины возникновения заболевания, – это будущее персонализированной терапии онкологических заболеваний. Наши эксперты в области онкологии исследуют ряд платформ для направленной доставки препаратов, и наш стратегический фокус – раскрытие значительного потенциала использования наночастиц в терапии рака. Мы считаем, что компания BIND – лидер в этой области, и рассматриваем их разработки в области таргетных нанопрепаратов в качестве наиболее перспективных», – отметила Сьюзан ГАЛБРАЙТ (Susan Galbraith), глава подразделения «Инновационные противоопухолевые препараты» компании AstraZeneca.

Источник:
пресс-релиз компании AstraZeneca

«Рош» получила разрешение на применение Перьеты в странах Евросоюза

Компания «Рош» объявила о том, что Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) одобрило применение препарата Перьета (пертузумаб) для терапии ранее не получавших лечение больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). Применение Перьеты разрешено в комбинации с Герцептином (трастузумаб) и доцетакселом у взрослых пациенток с HER2-позитивным метастатическим или местно-распространенным неоперабельным РМЖ, которые ранее не получали анти-HER2-терапию или химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

Перьета является примером персонализированного подхода к терапии компании «Рош», так как мишенью для данного препарата является рецептор HER2, белок, избыточное количество которого обнаруживается на внешней поверхности клеток HER2-позитивных злокачественных новообразований молочной железы. Для определения статуса HER2 используется диагностический тест. Считается, что действие Перьеты дополняет действие Герцептина, так как эти два лекарственных препарата связываются с различными участками рецептора HER2.

«Регистрация Перьеты в ЕС является результатом многолетних исследований сигнального пути HER2, и мы воодушевлены возможностью предоставить новый способ лечения людям с этим агрессивным заболеванием, – сказал Хал БАРРОН, доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании “Рош”. – Комбинация Перьеты, Герцептина и химиотерапии впервые позволила значительно увеличить выживаемость в сравнении с уже существовавшим стандартом лечения, который включал только Герцептин и химиотерапию».

Герцептин является первым разработанным для лечения HER2-позитивного РМЖ моноклональным антителом. Применение Герцептина позволило увеличить выживаемость пациенток, и в настоящее время она не отличается от показателей выживаемости больных HER2-отрицательным РМЖ.

В исследовании CLEOPATRA препарат Перьета в комбинации с Герцептином и химиотерапией позволил достичь еще большего увеличения выживаемости у пациенток с данной агрессивной формой заболевания в сравнении с терапией Герцептином. В настоящее время препарат Перьета утвержден в странах ЕС, США и Швейцарии для лечения больных HER2-позитивным мРМЖ, которые ранее не получали лечение по поводу метастатического заболевания. В течение 2013 года ожидается регистрация препарата и в других странах.

Источник:
пресс-релиз компании «Рош»

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии

Эффективность и токсичность комбинированного режима «доцетаксел + цисплатин + лейковорин + 5-фторурацил» при диссеминированном раке желудка

Е.В. Трусилова, Н.С. Бесова, С.В. Лимарева, С.Г. Багрова, В.А. Горбунова, Ю.В. Бондаренко

Адрес для переписки: Елена Владимировна Трусилова, tev_86@mail.ru

Целью нашего исследования было изучение эффективности и токсичности комбинированного режима «доцетаксел 75 мг/м², цисплатин 75 мг/м² во 2-й день, лейковорин 50 мг внутривенно струйно, 5-фторурацил 500 мг/м² в 1–3-й дни» в качестве первой линии химиотерапии при диссеминированном раке желудка. В исследование было включено 42 пациента.

Частичная регрессия отмечена у 34,1%, стабилизация болезни – у 36,6% и прогрессирование болезни – у 29,3%. Медиана выживаемости без прогрессирования достигла 5,4 месяца, общая выживаемость – 11,7 месяца, 1-годичная выживаемость составила 42,8%, 2-годичная – 14,3%, 3-годичная – 9,5%. У 2 пациентов на фоне лечения отмечена полная резорбция отдаленных метастазов, что позволило выполнить им радикальную операцию и значительно увеличить продолжительность жизни – до 43 месяцев и 53 месяцев.

Токсичность режима была умеренной. Нейтропения 3–4-й степени наблюдалась у 59,5% больных и только у 1 больного сопровождалась фебрильной лихорадкой. Негематологическая токсичность 3-й степени отмечена у 5 пациентов (11,9%): в виде диареи – у 7,2%, стоматита – у 2,4%, астении – у 2,4% больных.

Данный режим продемонстрировал сопоставимую эффективность с режимом DCF в исследовании V-325, но более благоприятный токсический профиль, что позволяло чаще проводить химиотерапию амбулаторно.

Ключевые слова: *диссеминированный рак желудка, химиотерапия, доцетаксел*

Введение

Несмотря на наблюдаемую в последние десятилетия стойкую тенденцию к снижению заболеваемости, по данным мировой статистики, рак желудка занимает второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний [1].

Коварность этого заболевания заключается в том, что в связи с ранним лимфогенным и гематогенным распространением, длительным бессимптомным периодом и отсутствием специфических признаков на ранних стадиях очень часто диагноз ставится уже на поздних стадиях, когда единственным методом лечения может быть только лекарственная терапия.

Целесообразность и эффективность лекарственной терапии при диссеминированном раке желудка была доказана в нескольких рандомизированных исследованиях II и III фазы, показавших увеличение продолжительности жизни больных на фоне химиотерапии по сравнению с адекватным симптоматическим лечением с 3–5 месяцев до 10–12 месяцев, и в настоящее время не вызывает сомнений [2, 3, 4, 5, 6].

Дальнейшее повышение эффективности лекарственной терапии связано с разработкой комбиниро-

ванных режимов, показавших по сравнению с монотерапией статистически достоверное увеличение продолжительности жизни больных [4, 7].

Стандартными комбинациями химиопрепаратов, используемыми при диссеминированном раке желудка в разных странах, являются CF (цисплатин, 5-фторурацил), «цисплатин/оксалиплатин + капецитабин» и ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил). Но преимуществ в выживаемости на фоне терапии какой-либо из вышеперечисленных комбинаций отмечено не было, что и послужило поводом для продолжения поиска новых препаратов и их комбинаций.

Доцетаксел – полусинтетический противоопухолевый препарат растительного происхождения, получаемый путем химического синтеза из природного сырья – игл тиса европейского (Taxus baccata). Доцетаксел продемонстрировал активность при раке желудка как в монорежиме (по данным ряда исследований, объективный эффект составляет 20%) [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14], так и в составе противоопухолевых комбинаций.

Эффективность двухкомпонентных режимов, включающих доцетаксел, послужила основанием для создания трехкомпонентной комбинации.

Согласно результатам исследования V-325, опубликованным в 2006 г. [15], комбинация DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) оказалась эффективнее стандартного режима CF по всем параметрам. Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни и медиана общей выживаемости были существенно выше в группе DCF по сравнению с CF: 5,6 месяца против 3,7 месяца ($p = 0,01$) и 9,2 месяца против 8,6 месяца ($p = 0,02$), как и частота объективного эффекта – 37% против 25% ($p = 0,01$) соответственно. Дополнительно были оценены 1-годичная и 2-годичная выживаемость, которые при режиме DCF по сравнению с CF составили 40% против 32% и 18% против 9% соответственно. Но, как и предполагалось, трехкомпонентный режим оказался более токсичным. Так, нейтропения 3–4-й степени была зарегистрирована у 82% больных в группе DCF и у 57% пациентов, получающих химиотерапию по схеме CF, лейкопения – у 65% и 31%, фебрильная нейтропения – у 29% и 12% больных соответственно. Проведение вторичной профилактики гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) при режиме DCF способствовало снижению частоты фебрильной нейтропении до 12%. Негематологическая токсичность также была выше в группе DCF: диарея 3–4-й степени отмечалась у 20,4% и 8% больных, нейропатия – у 17% и 6% соответственно.

В настоящее время режим DCF рекомендован для применения в первой линии химиотерапии диссеминированного рака желудка, однако его широкому применению препятствует высокая токсичность. В связи с большей токсичностью назначение данного режима должно быть избирательным, с тщательной оценкой соматического статуса больного. Следует иметь в виду и необходимость назначения сопроводительной терапии колониестимулирующими факторами.

Таким образом, дальнейшее изучение доцетаксела в различных комбинированных режимах при диссеминированном раке желудка является актуальным и перспективным. С целью снижения токсичности режима DCF при сохранении эффективности нами было организовано исследование эффективности и токсичности модифицированного режима DCF.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись:

1) морфологически подтвержденный неоперабельный рак желудка или пищеводно-желудочного перехода (стадия IV);
2) возраст старше 18 лет;
3) общее состояние больного ≤ 2 баллов по четырехбалльной шкале оценки общего состояния онкологического больного Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG);
4) адекватная функция костного мозга (гемоглобин ≥ 9 г/дл, нейтрофилы ≥ $1,5 \times 10^9$/л, тромбоциты ≥ 100×10^9/л), печени (уровень общего билирубина ≤ 1,5 норм, аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) ≤ 2,5 норм (при наличии метастазов печени ≤ 5 норм, щелочная фосфатаза ≤ 5 норм)), почек (креатинин < 115 мкмоль/л, клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин);
5) предполагаемая продолжительность жизни более 3 месяцев;
6) отсутствие в анамнезе химиотерапии с лечебной целью по поводу рака желудка.

Адъювантная химиотерапия, если таковая проводилась, не должна была включать цисплатин или таксаны и должна была быть завершена по крайней мере за 6 месяцев до начала паллиативной химиотерапии.

Критериями исключения были следующие:

1) признаки кишечной непроходимости, активного желудочно-кишечного кровотечения;
2) метастатическое поражение центральной нервной системы;
3) активный неконтролируемый инфекционный процесс;
4) хроническая диарея;
5) периферическая полинейропатия ≥ 2 степени по критериям оценочной шкалы общих критериев токсичности Национального института исследования рака версии 3.0 (NCI-CTC, National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria);
6) сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сахарный диабет, сердечно-сосудистые, легочные заболевания, болезни печени и почек), психические расстройства, включая деменцию, шизофрению, алкоголизм.

Характеристика и план лечения

Доцетаксел (препарат Таксотер®) вводили в дозе 75 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной инфузии во 2-й день цикла на фоне премедикации дексаметазоном по 8 мг за 13,

3 и 1 час до инфузии доцетаксела, затем по 8 мг каждые 12 часов на протяжении 3 суток.

Цисплатин вводили в дозе 75 мг/м^2 после инфузии доцетаксела на фоне гипергидратации и антиэметической защиты, включающей блокаторы 5-НТ3-рецепторов и дексаметазон (блокатор NK-рецепторов апрепитант назначали по показаниям).

Лейковорин вводился по 50 мг внутривенно струйно перед инфузией 5-фторурацила (5-ФУ), далее следовала 3-часовая инфузия 5-ФУ в дозе 500 мг/м^2 в 1, 2, 3-й дни цикла. Повтор курсов химиотерапии проводили каждые 3 недели.

В отсутствие прогрессирования болезни или непереносимой токсичности пациентам проводили 6 курсов химиотерапии, однако при нарастании эффекта после 6-го курса дополнительно назначали еще 2 курса химиотерапии по прежней схеме, затем пациентам продолжали поддерживающее лечение по схеме «лейковорин по 50 мг внутривенно струйно + 5-ФУ в дозе 500 мг/м^2 в 1, 2, 3-й дни каждые 3 недели» до прогрессирования процесса или непереносимой токсичности.

При выявлении прогрессирования болезни пациенту возобновляли химиотерапию по прежней схеме, если поддерживающая терапия длилась более 4 месяцев, или начинали химиотерапию второй линии по схеме XELIRI (иринотекан 250 мг/м^2 в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м^2 в сутки в 2 приема в течение 14 дней каждые 3 недели), если период без активного лечения был менее 4 месяцев.

Результаты

В исследовании приняли участие 42 больных, характеристика которых представлена в таблице 1, среди них 19 мужчин и 23 женщины. Средний возраст пациентов составил 55,6 лет, медиана – 57 лет (от 26 до 72).

На момент включения в исследование у большинства больных (78,6%) был диагностирован исходно диссеминированный неоперабельный процесс, причем у 9 из 33 – после лапароскопии, во время которой было выявлено метастатическое поражение брюшины. Трем пациентам из 33 была выполнена паллиативная гастрэктомия: одному в связи с угрозой желудочного кровотечения и двум – в связи с декомпенсированным стенозом выходного отдела желудка.

У 9 больных (21,4%) генерализация опухолевого процесса была выявлена после радикального лечения, из них адъювантная химиотерапия после радикальной операции была проведена 4 пациентам.

Первичная опухоль присутствовала у 30 больных, при этом тотальный рак желудка был выявлен

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	Число больных, абс. (%)
Возраст:	
▪ медиана (диапазон), лет	57 (26–72)
▪ средний, лет	55,6
Пол:	
▪ мужской	19 (45,2%)
▪ женский	23 (54,8%)
Предшествующее лечение:	
▪ хирургическое лечение (радикальное/паллиативное)	9/3 (21,4%/7,1%)
▪ адъювантная химиотерапия	4 (9,5%)
▪ не проводилось	30 (71,5%)
Стадия:	
▪ диссеминация после радикального лечения	9 (21,4%)
▪ IV	33 (78,6%)
Общее состояние по шкале ECOG:	
▪ 0 баллов	4 (9,5%)
▪ 1 балл	35 (83,3%)
▪ 2 балла	3 (7,2%)
Число пораженных органов:	
▪ 1	4 (9,5%)
▪ 2	10 (23,8%)
▪ 3	14 (33,4%)
▪ 3 и более	28 (66,7%)
Поражение по органам:	
▪ первичная опухоль	30 (71,4%)
▪ брюшина	24 (57,1%)
▪ лимфатические узлы забрюшинные	23 (54,7%)
▪ асцит	20 (47,6%)
▪ лимфатические узлы периферические	16 (38%)
▪ печень	15 (35,7%)
▪ лимфатические узлы парагастральные	15 (35,7%)
▪ легкие, яичники	4 (9,5%)
▪ плеврит, кости	3 (7,2%)
Локализация опухоли в желудке (n = 30):	
▪ кардиоэзофагеальный переход	8 (26,7%)
▪ тело желудка	8 (26,7%)
▪ антральный и пилорический отделы	3 (10%)
▪ тотальное поражение	11 (36,6%)
Морфологический тип по P. Lauren (n = 25):	
▪ кишечный тип	4 (16%)
▪ диффузный тип	17 (68%)
▪ смешанный тип	4 (16%)
Гистология:	
▪ низкодифференцированная аденокарцинома	14 (33,3%)
▪ перстневидноклеточный рак	16 (38%)
▪ умереннодифференцированная аденокарцинома	4 (9,5%)
▪ аденокарцинома разной степени дифференцировки	2 (4,7%)

в 36,7% случаев, рак кардиоэзофагеального перехода – в 26,7%, тела желудка – в 26,7%, поражение антрального и пилорического отделов желудка – в 10% случаев. У 24 больных выявлен канцероматоз брюшины, из них у 20 – асцит различной степени выраженности. Достаточно частой локализацией метастазов были забрюшинные лимфоузлы – у 23 пациентов; метастазы в периферические лимфоузлы выявлены у 16, в печень – у 15, в яичники и легкие – у 4, в кости и плевру – у 3 пациентов.

Таким образом, контингент включенных в исследование больных характеризуется обширным распространением опухолевого процесса (вовлечение в опухолевый процесс 3 органов наблюдалось у 33,3% больных, 3 и более органов – у 66,7% больных).

Все больные находились в общем удовлетворительном состоянии, оцененном по шкале ECOG как 0, 1 и 2 соответственно у 4 (9,5%), 35 (83,3%) и 3 (7,2%) пациентов.

Морфологический тип опухоли по классификации P. Lauren определен у 25 пациентов, преобладал диффузный тип, выявленный у 68% больных, кишечный и смешанный типы опухоли встречались с одинаковой частотой – у 16% больных каждый.

Характеристика лечения

Всего 42 больным проведено 224 курса химиотерапии, медиана количества циклов, проведенных 1 больному, составила 6 (от 1 до 9). Один курс химиотерапии был проведен только одному больному, по 2 курса получили 2 пациента, 3 курса – 10, 4 курса – 3, 5 курсов – 4, 6 курсов – 18 больных. Более 7 курсов химиотерапии получили 4 больных (табл. 2).

Причинами прекращения лечения стали прогрессирование процесса – у 32 пациентов (80%), токсичность лечения – у 2 больных (5%) (аллергическая реакция на доцетаксел, повторные эпизоды потери сознания), отказ больного – 1 пациент (2,5%), обострение сопутствующих заболеваний – у 4 больных (острое нарушение мозгового кровообращения, неконтролируемая артериальная гипертония, рецидивирующие пневмонии, реактивация туберкулеза), плановое решение – 1 пациент (в результате комбинированного лечения была достигнута полная регрессия опухоли, пациент не получает специфического лечения и наблюдается без признаков прогрессирования болезни уже в течение 32 месяцев).

Таблица 2. Характеристика лечения

Параметры	Абс. количество
Общее количество проведенных курсов лечения	224
Число больных по количеству проведенных курсов одному больному: ▪ 1 курс ▪ 2 курса ▪ 3 курса ▪ 4 курса ▪ 5 курсов ▪ 6 курсов ▪ >7 курсов	 1 2 10 3 4 18 4

Таблица 3. Эффективность химиотерапии по схеме TPFL в зависимости от морфологического типа опухоли

Эффект терапии	Кишечный тип (n = 4), абс. (%)	Диффузный тип (n = 17), абс. (%)	Смешанный тип (n = 4), абс. (%)
Частичная регрессия	2 (50%)	2 (11,7%)	2 (50%)
Стабилизация болезни	1 (25%)	9 (53%)	1 (25%)
Прогрессирование болезни	1 (25%)	5 (35,3%)	1 (25%)

Интенсивность дозы доцетаксела была в пределах 52,5–100%, в среднем составила 21,5 мг/м^2 в неделю, что соответствовало 86% от запланированной дозы, интенсивность дозы цисплатина колебалась от 58,7 до 100%, в среднем составила 21,7 мг/м^2 в неделю (86,8%), и 5-ФУ – 40,9–100%, в среднем – 452,4 мг/м^2 в неделю (90,5%). В полной дозе доцетаксел получили 9 (21,5%) пациентов, цисплатин – 14 (33,3%) пациентов, 5-ФУ – 16 (38%) пациентов.

Впоследствии химиотерапия второй линии проведена 22 больным (52,4%), из которых 5 затем получили химиотерапию третьей линии.

Эффективность терапии

Оценка эффективности лечения производилась у больных, получивших 2 и более курсов химиотерапии. Одна пациентка получила только 1 курс лечения, после чего в связи с декомпенсацией стеноза выходного отдела желудка ей была выполнена паллиативная гастрэктомия, и дальнейшее лечение не проводилось из-за длительной выраженной астении. Таким образом, объективный эффект был оценен у 41 пациента из 42.

Полной регрессии опухоли на фоне химиотерапии достигнуто не было. Частичная регрессия отмечена у 14 (34,1%) больных, стабилизация болезни – у 15 (36,6%). Таким образом, контроль роста опухоли достигнут в 70,7% случаев. Прогрессирование болезни зарегистрировано у 12 (29,3%) больных. Медиана длительности частичной регрессии составила 5,13 месяца (от 1,63 до 18,2 месяца, в среднем 6,88 месяца). Медиана длительности стабилизации болезни составила 5,5 месяца (от 2,73 до 19,8 месяца, в среднем 6,63 месяца).

Эффективность комбинации доцетаксела с цисплатином и 5-ФУ/лейковорином (TPFL) в зависимости от морфологического типа опухоли представлена в таблице 3. Однако в связи с небольшим числом пациентов судить об истинной эффективности химиотерапии в зависимости от морфологического типа опухоли у данной популяции больных затруднительно.

Анализируя частоту достижения объективного эффекта в зависи-

Таблица 4. Эффективность химиотерапии первой линии по схеме TPFL в зависимости от локализации опухолевых очагов

Локализация опухолевого очага	Количество больных / оценено	Полная регрессия, абс. (%)	Частичная регрессия, абс. (%)	Стабилизация болезни, абс. (%)	Прогрессирование болезни, абс. (%)
Первичная опухоль	30/29	0	9 (31%)	12 (41,3%)	8 (27,7%)
Печень	15/11	1 (9%)	6 (54,5%)	2 (18,25%)	2 (18,25%)
Лимфоузлы: ▪ надключичные ▪ забрюшинные	 16/13 18/12	 2 (15,4%) 1 (8,3%)	 5 (38,4%) 7 (58,3%)	 4 (30,8%) 3 (25,1%)	 2 (15,4%) 1 (8,3%)
Брюшина	16/14	0	0	13 (92,8%)	1 (7,2%)
Асцит	20/14	4 (28,6%)	0	10 (71,4%)	0

Таблица 5. Частота гематологической токсичности по числу больных, абс. (%)

Вид токсичности	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Лейкопения	18 (42,8%)	5 (12%)	9 (21,4%)	8 (19%)	2 (4,8%)
Нейтропения	16 (38%)	0	5 (12%)	8 (19%)	13 (31%)
Тромбоцитопения	32 (76,2%)	9 (21,4%)	0	1 (2,4%)	0

Таблица 6. Частота гематологической токсичности по числу курсов химиотерапии, абс. (%)

Вид токсичности	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Лейкопения	138 (61,6%)	36 (16%)	35 (15,6%)	13 (5,8%)	2 (1%)
Нейтропения	121 (54%)	17 (7,6%)	28 (12,4%)	29 (13%)	29 (13%)
Тромбоцитопения	193 (86,2%)	30 (13,3%)	0	1 (0,5%)	0

мости от локализации опухолевых очагов (табл. 4), мы обнаружили, что наиболее чувствительными являются метастазы в печень (46,7%, в том числе 1 полная регрессия), забрюшинные лимфоузлы (44,4%, в том числе 1 полная регрессия), надключичные лимфоузлы (43,7%, в том числе 12,5% полных регрессий). Выраженная положительная динамика со стороны первичной опухоли отмечена у 31% больных. Асцит исходно был выявлен у 20 больных, в том числе требующий эвакуации – у 2 (10%), определяемый клинически, но не требующий эвакуации жидкости – у 1 (5%), определяемый только при ультразвуковом исследовании – у 17 (85%) больных. На фоне лечения у 10 (71,4%) пациентов количество жидкости в брюшной полости оставалось прежним, то есть наблюдалась стабилизация процесса, у 4 пациентов отмечена резорбция асцита (28,6%). Лапароцентез выполняли 2 больным с исходно напряженным асцитом, повторная эвакуация жидкости из брюшной полости не потребовалась.

Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни составила 5,4 месяца (1,8–40,2+ месяцев), 6-месячная выживаемость без прогрессирования болезни отмечена у 42%, 1-годичная – у 11,9% больных.

Медиана общей выживаемости всей группы больных составила 11,7 месяца (4,2–48,4+ месяцев). К моменту анализа 5 пациентов живы. Двум больным продолжают лечение по данной схеме в качестве повторной реиндукции в связи с длительной ремиссией (18 месяцев и 17 месяцев). У 2 (4,7%) пациентов достигнута полная резорбция отдаленных метастазов (у одного пациента – в печени, у второго – по брюшине), что позволило выполнить им операции и значительно увеличить продолжительность жизни.

Одногодичная выживаемость составила 42,8%, двухгодичная – 14,3%, трехгодичная – 9,5%, один пациент жив более 4 лет.

Анализ выживаемости больных в зависимости от интенсивности дозы дал неожиданные результаты. Беспрогрессивная выживаемость у пациентов, получивших дозу доцетаксела и цисплатина менее 100%, составила 5,5 месяца, а при лечении в полных дозах – 4,9 месяца ($p = 0,026$). Редукция дозы 5-ФУ не привела к статистически значимому влиянию на выживаемость без прогрессирования болезни.

Токсичность

Оценена токсичность 227 курсов химиотерапии у 42 больных. Частота гематологической токсичности в зависимости от числа больных и числа курсов химиотерапии представлена в таблицах 5 и 6. Гематологическая токсичность, в частности нейтропения, была умеренно выраженной и обратимой. Нейтропений 3-й + 4-й степени лечение осложнилось у 59,5% больных на 25,4% курсов. Фебрильная нейтропения отмечена у 1 больного на 1 курсе. Тромбоцитопения 3-й степени зарегистрирована однократно у одного больного, тромбоцитопения 1-й степени наблюдалась у 11 (26,2%) пациентов на 30 (13,4%) курсах.

На момент включения в исследование нормальный уровень гемоглобина был у 19 больных (45,3%), анемия 1-й степени выявлена у 16 (38%), анемия 2-й степени – у 7 пациентов (16,7%). Динамика изменения уровня гемоглобина у пациентов, исходно имеющих анемию 2-й степени, была следующей: у одной пациентки отмечено усугубление анемии до 3-й степени; у 5 пациентов за время лечения отмечено повышение уровня гемоглобина до 1-й степени, у 2 пациентов за время лечения сохранялась анемия 2-й степени. У 11 пациентов с анемией 1-й степени исходно за время лечения отмечено снижение уровня гемоглобина до 2-й степени, у одного пациента – до 3-й степени, у 3 пациентов сохранялся стабильный уровень гемоглобина. При исходно нормальном уровне гемоглобина развитие анемии 1-й степени наблюдалось у 9 пациентов, 2-й степени – у 6 пациентов, стабильно нормальным за время

лечения уровень гемоглобина сохранялся у 4 пациентов. Таким образом, снижение уровня гемоглобина за время лечения на одну степень зафиксировано у 21 (50%), на две – у 7 (16,7%), стабильным уровень гемоглобина оставался у 9 (21,4%) пациентов, повышение на одну степень – у 5 (11,9%) больных.

Негематологическая токсичность была не частой и, как правило, не превышала 2-й степени. Побочные эффекты 3-й степени отмечены у 5 больных: диарея – у 3 (7,2%), стоматит – у 1 (2,4%), астения – у 1 пациента (2,4%). Два препарата в данной комбинации – доцетаксел и цисплатин – обладают таким побочным эффектом, как нейротоксичность. Однако нейропатия не привела к прекращению лечения ни у одного больного.

Нейротоксичность 1-й степени была зарегистрирована у 11,9% больных, 2-й степени – у 4,8%. Как правило, симптомы периферической полинейропатии дебютировали после 5–6-го курса.

Отмечались следующие виды токсичности 2-й степени: астения – у 14 (33,3%), диарея – у 9 (21,4%), тошнота – у 6 (14,3%), стоматит – у 2 (4,8%), рвота – у 2 (4,8%) пациентов.

Частота негематологической токсичности по больным и по курсам химиотерапии представлена в таблицах 7 и 8.

Исходно в редуцированных дозах лечение начинали 5 больным, двум из которых в процессе химиотерапии дозы препаратов были эскалированы до стандартных. Причинами исходной редукции доз препаратов стали гипербилирубинемия – у 1, ECOG 2 – у 3, множественная сопутствующая патология – у 1 пациента. В процессе лечения у 13 больных дозы препаратов были редуцированы в связи с токсическими явлениями: 9 пациентам редукция дозы потребовалась после 1-го курса, двоим пациентам – после 2-го и после 3-го курсов. Причинами редукции доз препаратов являлись диарея 2-й и 3-й степени, стоматит 2-й и 3-й степени, рвота 4-й степени, длительная нейтропения 4-й степени, гипербилирубинемия 2-й степени.

Таблица 7. Частота негематологической токсичности по числу больных (n = 42), абс. (%)

Вид токсичности	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Астения	16 (38%)	11 (26,3%)	14 (33,3%)	1 (2,4%)	0
Тошнота	26 (61,9%)	10 (23,8%)	6 (14,3%)	0	0
Рвота	37 (88%)	3 (7,2%)	2 (4,8%)	0	0
Диарея	24 (57,1%)	6 (14,3%)	9 (21,4%)	3 (7,2%)	0
Стоматит	38 (90,4%)	1 (2,4%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)	0
Гепатотоксичность	40 (95,2%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0	0
Нефротоксичность	40 (95,2%)	2 (4,8%)	0	0	0
Нейротоксичность	36 (85,6%)	4 (9,6%)	2 (4,8%)		0

Таблица 8. Частота негематологической токсичности по числу курсов химиотерапии (n = 227), абс. (%)

Вид токсичности	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Астения	73 (32,1%)	119 (52,4%)	34 (15%)	1 (0,5%)	0
Тошнота	129 (56,9%)	85 (37,4%)	13 (5,7%)	0	0
Рвота	215 (94,7%)	8 (3,5%)	4 (1,8%)		0
Диарея	185 (81,1%)	16 (7,5%)	20 (8,8%)	6 (2,6%)	0
Стоматит	221 (97,3%)	3 (1,33%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)	0
Гепатотоксичность	225 (99%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0	0
Нефротоксичность	225 (99,1%)	2 (0,9%)	0	0	0
Нейротоксичность	216 (95,2%)	5 (2,2%)	6 (2,6%)	0	0

Обсуждение

Согласно полученным данным, эффективность режима TPFL составила 34,1% при медиане выживаемости без прогрессирования процесса 5,4 месяца и медиане общей выживаемости 11,7 месяца, что сопоставимо с результатами исследования V-325.

Комбинация DCF позволила получить объективный эффект у 38,7% больных, медиана выживаемости без прогрессирования болезни составила 5,2 месяца, медиана выживаемости больных – 10,2 месяца. При сопоставимой эффективности двух режимов токсичность комбинации DCF оказалась значительно выше. Побочные эффекты 3-й + 4-й степени наблюдались у 68% больных: нейтропения – у 82% (фебрильная нейтропения – у 16%), нейротоксичность – у 8%, тошнота – у 14%, рвота – у 15%, диарея – у 20%, стоматит – у 23% пациентов. Токсичность исследуемого нами режима была более приемлемой.

Нейтропенией 3-й + 4-й степени лечение осложнилось у 59,5% пациентов, только у одного больного (2,4%) 1 курс лечения осложнился нейтропенией. Ни у одного пациента лечение не осложнилось нейротоксичностью 3-й степени, 2-я степень нейротоксичности наблюдалась у 4,8%, 1-я степень – у 9,6% больных. Отмечались следующие виды токсичности 2-й степени: стоматит – у 2,4%, диарея – у 33,3%, тошнота – у 19%, рвота – у 7,2%, астения – у 40,5% пациентов.

У двух больных удалось достичь полной регрессии отдаленных метастазов, после чего им была выполнена радикальная операция, продолжительность жизни этих больных составила 43 месяца и 53 месяца.

Комбинация доцетаксела с цисплатином и 5-ФУ/лейковорином в представленной модификации обладает сопоставимой с режимом DCF противоопухолевой активностью при существенно меньшей токсичности. Приемлемый профиль

безопасности позволяет использовать данный режим в амбулаторных условиях. Диапазон эффективных разовых доз доцетаксела и цисплатина от 60 до 75 мг/м^2 позволяет адаптировать режим для соматически отягощенных больных без потери эффективности лечения. Возможность достижения полной регрессии отдаленных метастазов позволяет в единичных случаях выполнить адекватное оперативное пособие и тем самым существенно увеличить продолжительность жизни больных.

Литература

1. *Garcia M., Jemal A., Ward E.M. et al.* Global cancer facts and figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
2. *Glimelius B., Ekström K., Hoffman K. et al.* Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer // Ann. Oncol. 1997. Vol. 8. № 2. P. 163–168.
3. *Pyrhönen S., Kuitunen T., Nyandoto P. et al.* Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer // Br. J. Cancer. 1995. Vol. 71. № 3. P. 587–591.
4. *Murad A.M., Santiago F.F., Petroianu A. et al.* Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer // Cancer. 1993. Vol. 72. № 1. P. 37–41.
5. *Scheithauer W., Kornek G., Hejna M. et al.* Palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer: a randomized trial // Ann. Hematol. 1994. Vol. 73. Suppl. 2. Abstract A181.
6. *Power D.G., Kelsen D.P., Shah M.A.* Advanced gastric cancer – slow but steady progress // Cancer Treat. Rev. 2010. Vol. 36. № 5. P. 384–392.
7. *Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. et al.* Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 18. P. 2903–2909.
8. *Sulkes A., Smyth J., Sessa C. et al.* Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group // Br. J. Cancer. 1994. Vol. 70. № 2. P. 380–383.
9. *Einzig A.I., Neuberg D., Remick S.C. et al.* Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293 // Med. Oncol. 1996. Vol. 13. № 2. P. 87–93.
10. *Graziano F., Catalano V., Baldelli A.M. et al.* A phase II study of weekly docetaxel as salvage chemotherapy for advanced gastric cancer // Ann. Oncol. 2000. Vol. 11. № 10. P. 1263–1266.
11. *Ajani J.A.* Docetaxel for gastric and esophageal carcinomas // Oncology (Williston Park). 2002. Vol. 16. Suppl. 6. P. 89–96.
12. *Deeks E.D., Scott L.J.* Docetaxel: in gastric cancer // Drugs. 2007. Vol. 67. № 13. P. 1893–1901.
13. *Mavroudis D., Kakolyris S., Kouroussis C. et al.* First line treatment of advanced gastric cancer with docetaxel monotherapy and granulo-cyte colony-stimulating factor (G-CSF) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1999. Vol. 18. P. 254a (Abstr. 977).
14. *Bang Y.J., Kang W.K., Kang Y.K. et al.* Docetaxel 75 mg/m(2) is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: a phase II trial // Jpn. J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 32. № 7. P. 248–254.
15. *Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al.* Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 31. P. 4991–4997.

Efficacy and toxicity of docetaxel, cisplatin and leucovorin combination in disseminated gastric cancer

Ye.V. Trusilova, N.S. Besova, S.V. Limareva, S.G. Bagrova, V.A. Gorbunova, Yu.V. Bondarenko

Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Chemotherapy Department

Contact person: Yelena Vladimirovna Trusilova, tev_86@mail.ru

We studied efficacy and toxicity of docetaxel (75 mg/m^2), cisplatin (75 mg/m^2) on the day 2, leucovorin (50 mg intravenous bolus) and 5-fluorouracil (500 mg/m^2) on the days 1–3 combination regimen as a first-line therapy for disseminated gastric cancer in 42 patients. Partial regression was recorded in 34.1% of patients, stable disease in 36.6%, and disease progression in 29.3% of patients. Median progression-free survival was 5.4 months, overall survival was 11.7 months; the 1-, 2- and 3-year overall survival rate was 42.8%, 14.3% and 9.5%, respectively. The treatment was associated with complete resorption of distant metastases in 2 patients which enabled radical surgery resulting in improved survival (43 months and 53 months). Toxicity was moderate. Grade 3–4 neutropenia was registered in 59.5% of patients; only one of them had febrile neutropenia. Grade 3 non-hematologic toxicities were found in 5 patients (11.9%) and included diarrhea (7.2%), stomatitis (2.4%) and asthenia (2.4%). The studied regimen demonstrated comparable efficacy but better toxicity profile compared with DCF regimen (V-325 study) and was successfully used for outpatient chemotherapy.

Key words: *disseminated gastric cancer, chemotherapy, docetaxel*

Жизнь прекрасна, спасибо!

Реклама RU.DOC.13.04.01

Каждое мгновение жизни бесценно...

ТАКСОТЕР®
доцетаксел

Время жить

адъювантная терапия рака молочной железы

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел. (495) 721-1400, факс (495) 721-1411.
www.sanofi-aventis.ru
С подробной инструкцией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН

Место цетуксимаба в лечении метастатического колоректального рака

Н.В. Доброва

Адрес для переписки: Наталья Валерьевна Доброва, dobrova2008@rambler.ru

Сочетание хирургических и лекарственных методов терапии позволяет получить наилучшие результаты у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР). При первично операбельных метастазах и у пациентов, у которых резектабельность была достигнута в результате лечения, включение цетуксимаба в схему лечения увеличивает выживаемость без прогрессирования. Целесообразно включение цетуксимаба в интенсивные схемы лечения у пациентов с неоперабельными опухолями и массивным объемом поражения для купирования или предотвращения развития симптомов, связанных с опухолью, максимального продления жизни и повышения ее качества. Цетуксимаб в комбинациях с режимами FOLFOX и FOLFIRI увеличивает ответ на лечение, выживаемость без прогрессирования. Применение цетуксимаба во второй и третьей линиях увеличивает объективный эффект и общую выживаемость. Цетуксимаб может быть применен в качестве поддерживающего лечения.

Ключевые слова: *метастатический колоректальный рак, цетуксимаб*

Колоректальный рак (КРР) – самый частый онкологический диагноз в Европе и третий – в мире. По статистике, в мире на КРР приходится 9,7% суммарной онкологической заболеваемости, или 1,23 млн случаев (для сравнения: 1,61 млн случаев приходится на рак легкого и 1,38 млн – на рак молочной железы) [1]. КРР – одна из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний во всем мире. Так, в 2008 г. в Европе КРР стал причиной смерти 212 тысяч человек (12,2%), выйдя на второе место после рака легкого (19,9%). Высокая смертность больных КРР обусловлена наличием метастазов, которые выявляются у 20–25% больных уже при установлении диагноза; в дальнейшем метастазы появляются еще у 20–25% пациентов [2].

Хирургические методы и лекарственная терапия мКРР: место цетуксимаба

В последнее десятилетие в связи с появлением новых лекарственных препаратов в лечении больных КРР наблюдается определенный прогресс, медиана выживаемости увеличилась в 4 раза. Тем не менее лишь у небольшой части больных удается достичь излечения или десятилетней выживаемости. Наилучшие результаты у пациентов с метастатическим КРР (мКРР) были получены при сочетанном применении хирургических методов и лекарственной терапии. Индивидуальный подход к лечению пациента может обеспечить длительную выживаемость, улучшить качество жизни, а у некоторых больных комбинация химиотерапии и хирургии может привести к излечению.

Выбор методов, препаратов и схем для лечения мКРР зависит от многих факторов: стадии болезни, возможности излечения пациента, распространенности болезни и ее

симптомов, возраста и общего состояния пациента, характеристик опухоли и др. Наличие операбельной или потенциально операбельной опухоли позволяет выделить пациентов в группу имеющих высокий шанс быть излеченными или жить длительно. У остальных пациентов с мКРР лекарственное лечение является паллиативным и имеет целью увеличение продолжительности жизни при сохранении ее качества.

R. Adam и соавт. показали, что при проведении радикального хирургического лечения 5-летняя выживаемость достигает 34% [3]. Помимо хирургического лечения на выживаемость влияет эффект первой линии химиотерапии.

С определенной долей условности больных разделяют на несколько групп: в первую очередь по наличию или отсутствию метастазов на момент установления диагноза рака толстой или прямой кишки. При наличии метастазов решается вопрос о возможности хирургического удаления метастазов и первичной опухоли. В случае операбельных опухоли и метастазов рекомендовано назначение периоперационной химиотерапии (в течение 3 месяцев до и после операции) с включением оксалиплатина и фторпиримидинов (FOLFOX), аналогичной той, которая применялась в исследовании EORTC 40983 [4], или равноэффективный режим XELOX (капецитабин, оксалиплатин).

Допустимо одномоментное удаление первичной опухоли и метастазов с последующим проведением адъювантной химиотерапии в режиме FOLFOX/XELOX в течение 6 месяцев [4].

При операбельной опухоли, но неоперабельных метастазах (а в случае клинического эффекта терапии – резектабельных) остается открытым вопрос о проведении первично паллиативной резекции опухоли кишки. Однако многие авторы склоняются к тому, что в отсутствие симптомов со стороны первичной опухоли нет необходимости в хирургическом вмешательстве. Наиболее активная терапия для таких пациентов выбирается с целью получения максимального эффекта, достижения резектабельности и, как следствие, создания потенциальной возможности быть излеченными [5, 6, 7, 8].

Таблица 1. Результаты лечения в исследовании CELIM

Режим лечения	FOLFOX-6 + цетуксимаб (n = 53)	FOLFIRI + цетуксимаб (n = 53)
Объективный ответ, %	68	57
Радикальная резекция, %	38	30
Радиочастотная аблация, %	9	6

FOLFOX-6 – оксалиплатин, фторурацил, фолиновая кислота; FOLFIRI – иринотекан, фторурацил, фолиновая кислота.

При использовании только лекарственного лечения, по данным исследования № 9741 [9, 10], излеченными могут условно считаться 0,66% пациентов (без прогрессирования болезни при наблюдении в течение 31 месяца). Сочетание лекарственного и хирургического методов позволяет достичь 5-летней выживаемости, по данным разных авторов, у 33–55% больных, а 10-летней – у 19–27%. При этом излеченными в работе, представленной R. Adam и соавт., были 16% больных [1].

По данным базы www.livermetsurvey.org (10 940 больных), различие в 5-летней выживаемости пациентов с первично операбельными метастазами и пациентов, у которых резектабельность была достигнута в результате лечения, составило 13% (46% и 33% соответственно), 10-летняя выживаемость различалась меньше и составила 28% и 20% соответственно. R. Adam и соавт. не отметили существенных различий в выживаемости пациентов, изначально операбельных или прооперированных после применения химиотерапии [11]. Увеличение выживаемости давали и повторно проведенные резекции (вторая, третья) [12].

Для достижения резектабельности следует использовать такие схемы лекарственной терапии, которые бы позволили получить максимальный эффект в короткие сроки. Необходимость быстрого достижения эффекта обоснована данными о послеоперационных осложнениях и смертности. После 9 и более курсов предоперационной химиотерапии летальность после операции составила 7%, при меньшем числе курсов – 4% [13]. При этом не отличалась частота достижения полных и близких к ним морфологических ответов. По данным других авторов, число послеоперационных осложнений возрастает в 4 раза после 9 курсов химиотерапии по сравнению с пациентами, прооперированными без химиотерапии. При применении менее 6 курсов химиотерапии процент осложнений возрастал незначительно [14, 15, 16].

В ряде исследований (CELIM, POCHER и др.) при назначении предоперационной химиотерапии было выявлено увеличение процента резектабельности в группах пациентов, получавших анти-EGFR (EGFR, epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста) препараты (цетуксимаб, панитумумаб).

В исследовании CELIM 111 пациентов с технически нерезектабельными метастазами или с пятью и более метастазами в печень были разделены на две группы. Больные получали один из режимов FOLFOX-6 (группа А) или FOLFIRI (группа В) + цетуксимаб. Повторно резектабельность оценивали через 16 недель и далее каждые 2 месяца до конца лечения. Если метастазы в достаточной степени сокращались, операцию проводили через 4–6 недель после окончания химиотерапии. Объективный ответ был зафиксирован у 36 (68%) больных из 53 в группе А и у 30 (57%) в группе В (табл. 1).

Таблица 2. Сравнительный анализ радикальных резекций (данные исследований OPUS и CRYSTAL)

Исследование	OPUS		CRYSTAL	
	FOLFOX-6 + цетуксимаб	FOLFOX-6	FOLFIRI-6 + цетуксимаб	FOLFIRI-6
R0-резекции, %	4,7	2,4	4,3	1,5
Значение p	Различия не достоверны		0,003	

R0-, R1-резекции и радиочастотные аблации были проведены у 49 (46%) из 106 человек.

Медиана курсов химиотерапии равнялась 8. После проведения химиотерапии доля пациентов, признанных операбельными, увеличилась с 32% до 60%, то есть на 28%. При этом эффективность лечения была выше в группе пациентов с немутированным геном KRAS в опухоли (объективный эффект – 70%), в то время как размеры опухолей с мутированным геном уменьшились в ответ на лечение у 41% больных. В группе пациентов, имеющих опухоли с немутированными генами KRAS и BRAF, ответ на лечение составил 72% [17].

Обнадеживают результаты исследования POCHER, в котором использовали хрономодулированный режим из 3 цитостатиков (оксалиплатина, иринотекана, 5-фторурацила/лейковорина) и цетуксимаб. Лечение получили 43 пациента с нерезектабельными метастазами в печень. Медиана числа курсов до операции составила 6 (3–15) курсов, хотя планировалось не менее 8 курсов. Уменьшение количества курсов связано с быстрым уменьшением размеров опухоли. Объективный ответ достигнут у 79% пациентов. R0-резекции выполнены у 60% больных, 2 больных прооперированы в объеме R1-резекции. Зафиксировано два полных морфологических эффекта. Операция увеличила медиану выживаемости до прогрессирования на 6 месяцев (15 месяцев против 9 месяцев у больных без операции). Выживаемость до прогрессирования составила 9 месяцев; 68,2% больных жили более двух лет [18].

В другом исследовании 138 пациентов с синхронными нерезектабельными метастазами в печень после удаления первичной опухоли рандомизированы в группу лечения «FOLFIRI ± цетуксимаб» или «FOLFOX ± цетуксимаб». Пациенты, получавшие цетуксимаб, объединены в группу А (n = 70), только химиотерапию – в группу В (n = 68). Ни у кого из больных не было мутаций в гене KRAS. Трехлетней выживаемости достигли 30% больных, медиана выживаемости составила 24,4 месяца. Частота R0-резекций составила 25,7% в группе А и 7,4% в группе В. Трехлетняя выживаемость после радикальных операций увеличилась до 41% против 18% соответственно. Медиана длительности жизни у больных, подвергшихся операции в группе А (химиотерапия + цетуксимаб), составила 46,4 месяца против 25,7 месяца у пациентов без операции. В группе В (только химиотерапия) медиана продолжительности жизни была 36 месяцев против 19,6 месяца для прооперированных и непрооперированных пациентов соответственно. Различия в выживаемости в подгруппах с режимами химиотерапии FOLFOX и FOLFIRI не достигли уровня статистической значимости [19].

В исследованиях химиотерапии и цетуксимаба в первой линии, не ставивших своей целью достижение резектабельности, число прооперированных в итоге лечения пациентов все же было выше в группе пациентов, получавших цетуксимаб (исследования OPUS, CRYSTAL) (табл. 2) [18, 20].

Частота полных резекций (R0) была выше у пациентов с диким типом гена KRAS, получавших цетуксимаб в сочетании с режимом FOLFIRI, по сравнению с больными, получавшими только FOLFIRI (5,1% против 2,0% соответственно, p = 0,0265), у пациентов с изолированными метастазами в печень частота R0-резекций была еще выше (9,8% против 4,5% соответственно).

В одном из двух крупных исследований (режим FOLFOXIRI против FOLFIRI) статистически значимыми оказались различия как в общей выживаемости, объективном ответе, выживаемости до прогрессирования, так и в числе проведенных циторедуктивных операций. В другом исследовании различия оказались статистически не значимыми. Отмечена более высокая токсичность при применении трехкомпонентного режима (частота диареи, нейротоксичности). Применение подобной схемы можно планировать в случае необходимости достижения ответа на лечение с высокой степенью вероятности, невозможности применить таргетные препараты и отсутствия противопоказаний, однако проведение лечения могут значительно затруднить побочные эффекты [21, 22].

Абсолютно другой клинической ситуацией является наличие нерезектабельной опухоли с массивным объемом поражения и развитием сопутствующих этому поражению симптомов или диссеминированная, но бессимптомная опухоль.

В первом случае для купирования или предотвращения развития симптомов, связанных с опухолью, и максимального продления жизни необходимо применение интенсивных схем лечения, в которые целесообразно включение в том числе цетуксимаба.

В исследовании OPUS применение цетуксимаба совместно с режимом FOLFOX-4 увеличило ответ опухоли на лечение по сравнению со стандартным режимом FOLFOX-4 (61% против 37% соответственно) в группе больных, имеющих дикий ген KRAS [23, 24].

В другом крупном рандомизированном исследовании (n = 1198)

цетуксимаб показал эффективность в комбинации с режимом FOLFIRI при опухолях с немутированным геном KRAS в кодонах 12 и 13 (выявлен у 64% всех пациентов с исследованным KRAS-статусом). Показатели выживаемости без прогрессирования (медиана 9,9 месяца против 8,4 месяца соответственно, p = 0,0012) и общей выживаемости (медиана 23,5 месяца против 20,0 месяцев; относительный риск (ОР) 0,796; p = 0,0093) были достоверно выше в группе цетуксимаба [20, 25]. Эти два исследования подтвердили результаты нерандомизированных и других рандомизированных исследований.

На основании данных исследования CAIRO-2 был сделан вывод о том, что следует избегать назначения цетуксимаба и авастина, цетуксимаба и режимов с капецитабином [26]. Тем не менее недавно были опубликованы результаты исследования испанских авторов, посвященного изучению цетуксимаба и капецитабина у пожилых пациентов. На лечение ответили 14 из 29 (48,3%) пациентов с диким типом KRAS в опухоли и только 6 из 29 (20,7%) пациентов с мутантным KRAS в опухоли. Медиана выживаемости без прогрессирования для пациентов с диким типом KRAS в опухоли была выше по сравнению с пациентами, имевшими в опухоли мутантный ген KRAS (8,4 месяца против 6,0 месяцев, p = 0,024) [27].

При длительном эффективном лечении возникает вопрос, возможен ли перерыв в лечении. Ответ на этот вопрос получен в нескольких рандомизированных исследованиях. Анализ данных исследований OPTIMOX-1, OPTIMOX-2 показал, что при использовании поддерживающей терапии после 3–4 месяцев индукционной терапии показатели выживаемости без прогрессирования были сравнимы с таковыми в группе с непрерывным лечением. Частота побочных эффектов в группе поддерживающей терапии снижается, поэтому для улучшения качества жизни после 3–4 месяцев индукционного лечения (6 курсов FOLFOX) возможно сохранение лишь поддерживающей химиотерапии в режиме «5-фторурацил/лейковорин» [28]. Прекращение лечения полностью уменьшает медиану выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (OPTIMOX-2), и к перерыву в лечении следует относиться с осторожностью [29].

Возможно ли применение цетуксимаба в качестве поддерживающей терапии? В исследовании NORDIC-7 после 8 курсов «FLOX + цетуксимаб 500 мг/м^2 1 раз в 2 недели» продолжалась терапия только цетуксимабом до прогрессирования. Если интервал составлял более 2 месяцев, назначалась реиндукция до второго прогрессирования. Частота ответа составила 62%, выживаемость без прогрессирования – 8 месяцев. После реиндукции частота ответа была 20%, выживаемость без прогрессирования – 5 месяцев, общая выживаемость – 23,2 месяца [30, 31].

В исследовании COIN-B сравнивали 2 режима применения цетуксимаба и химиотерапии: после 12 недель лечения режимом «mFOLFOX + цетуксимаб еженедельно» лечение прерывали или сохраняли введение цетуксимаба, затем повторяли «mFOLFOX + цетуксимаб» с аналогичным последующим перерывом в лечении. Медианы выживаемости без прогрессирования составили 12,0 и 13,7 месяца для группы прерывистой терапии и продолженной терапии цетуксимабом соответственно. В группе с продолженным применением цетуксимаба показатель выживаемости превысил таковой в группе с прерывистым лечением (18,4 против 20,1 месяца соответственно) [32]. Однако в этом исследовании не было контрольной группы, получавшей стандартную терапию 5-фторурацил ± оксалиплатин, которая с высокой степенью вероятности могла бы дать тот же результат, но без дерматологической токсичности [33].

Возможности лечения цетуксимабом после прогрессирования

Назначение второй линии химиотерапии зависит от ранее использовавшегося режима. Одинаковые результаты в отношении общей выживаемости дает назначение сначала фторурацила с оксалиплатином, затем 5-фторурацила с иринотеканом, а также обратная последовательность [34]. Иринотекан и оксалиплатин должны заменять друг друга во второй линии. Фторпиримидины и бевацизумаб могут и должны вновь использоваться во второй и последующих линиях. Продолжение лечения бевацизумабом улучшает общую выживаемость после первого прогрессирования [2, 35].

Терапия второй линии в режиме «FOLFOX/бевацизумаб» превосходит по показателям общей частоты объективного эффекта, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости назначение режима FOLFOX после потери эффекта 5-фторурацила с иринотеканом [36].

У пациентов с нативным геном KRAS анти-EGFR-препараты должны быть использованы, если они не были использованы в первой линии [37].

В рандомизированном исследовании EPIC 1298 больных после лечения оксалиплатинсодержащим режимом и прогрессирования получали цетуксимаб и иринотекан или только иринотекан 350 мг/м^2 1 раз в 3 недели. Комбинация «цетуксимаб + иринотекан» достоверно увеличила выживаемость до прогрессирования (4,0 месяца против 2,6 месяца соответственно) и объективный ответ (16,4% и 4,2% соответственно) [38]. Больные контрольной группы в дальнейшем получали цетуксимаб, что повлияло на медиану их выживаемости.

В исследовании BOND добавление цетуксимаба к иринотекану во второй линии лечения увеличило объективный ответ вдвое (22,9% против 10,8%), выживаемость без прогрессирования (4,1 месяца против 1,8 месяца) и общую выживаемость.

Увеличение продолжительности жизни и выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой, получавшей наилучшую возможную симптоматическую терапию (best supportive care, BSC), наблюдали при лечении только цетуксимабом больных, резистентных к химиотерапии, в рандомизированном исследовании NCIC CO.17 [39].

Очень интересная работа опубликована D. Santini и соавт. (2012). Больным, ранее получавшим иринотекансодержащую химиотерапию, после прогрессирования болезни назначали FOLFIRI или иринотекан в монотерапии и цетуксимаб. После прогрессирования использовали другие лечебные схемы до нового прогрессирования болезни и возобновляли лечение иринотекансодержащими режимами с цетуксимабом. Повторное применение цетуксимаба и иринотекана у 39 пациентов после прогрессирования вновь позволило достичь эффективности у 53,5% больных [40]. Согласно предложенной концепции, после прогрессирования и прерывания лечения цетуксимабом с назначением другой химиотерапии из оставшихся опухолевых клеток восстанавливается клон, чувствительный к цетуксимабу. С этим связывают потерю эффективности цетуксимаба и вновь обретенную чувствительность опухоли к нему после повторного применения.

Предикторы эффективности цетуксимаба

На сегодняшний день единственный утвержденный предиктор эффективности цетуксимаба – отсутствие мутаций в 12-м и 13-м кодонах гена KRAS (существуют также мутации в других кодонах – 61-м и 146-м, которые составляют менее 5% всех случаев КРР). Многие исследования показывают, что мутация в гене BRAF является плохим прогностическим признаком и маркером резистентности к цетуксимабу [41, 42].

Изучаются и обсуждаются другие предикторы эффективности: уровень экспрессии лигандов эпирегулина и амфирегулина, мутации PTEN, PIK3CA, NRAS [43, 44, 45, 46].

Кожная токсичность, быстрое снижение уровня магния – независимые предикторы эффективности во время лечения.

Другой независимый предиктор эффективности – это быстрое и выраженное сокращение опухоли (более 20%) в ответ на лечение в течение 8 недель. Быстрое сокращение опухоли в исследованиях CRISTAL и OPUS при лечении цетуксимабом влияло на увеличение выживаемости без прогрессирования. Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов с быстрым радиологическим ответом составила 11,8 месяца для схемы FOLFIRI и 11,9 месяца для FOLFOX. Сокращение опухоли менее чем на 20% у больных предсказывало укорочение безрецидивной выживаемости до 7,3 месяца (FOLFIRI) и 5,7 месяца (FOLFOX) [47].

Заключение

Включение цетуксимаба в схему лечения увеличивает резектабельность первично нерезектабельных метастазов в печень, а также выживаемость без прогрессирования как у оперированных пациентов, так и в неоперабельных случаях.

Пациентам с распространенной болезнью, метастазами, которые не могут стать операбельными, необходимо максимально продлить жизнь, сохранив ее приемлемое качество, предотвратить или уменьшить проявление связанных с опухолью симптомов. Цетуксимаб в комбинациях с режимами FOLFOX и FOLFIRI увеличивает ответ на лечение, выживаемость без прогрессирования. Применение цетуксимаба во второй и третьей линиях терапии увеличивает объективный эффект и общую выживаемость. Цетуксимаб может использоваться в качестве поддерживающего лечения.

Литература

1. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127. № 12. P. 2893–2917.
2. *Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al.* ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 10. P. 2479–2516.
3. *Adam R., Aloia T., Lévi F. et al.* Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 29. P. 4593–4602.
4. *Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9617. P. 1007–1016.
5. *Nordlinger B., Van Cutsem E., Rougier P. et al.* Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group // Eur. J. Cancer. 2007. Vol. 43. № 14. P. 2037–2045.
6. *Saltz L.B.* Curative Intent Treatment for Colorectal Liver Metastases: A Medical Oncologist's Perspective / ASCO Annual Meeting, 2012 // www. meetinglibrary.asco.org/content/66751.
7. *Seymour M.T., Maughan T.S., Ledermann J.A. et al.* Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9582. P. 143–152.
8. *Adam R., Wicherts D.A., de Haas R.J. et al.* Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 11. P. 1829–1835.

9. *Dy G.K., Krook J.E., Green E.M. et al.* Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741 // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 23. P. 3469–3474.
10. *Моисеенко Ф.В.* Индолентный и агрессивный диссеминированный РТК: различия в клинических признаках, течении и лечебной тактике // Практическая онкология. 2012. Т. 13. № 4. С. 229–234.
11. *Adam R.* Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14. Suppl. 2. P. ii13–ii16.
12. *Adam R., Pascal G., Azoulay D. et al.* Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy // Ann. Surg. 2003. Vol. 238. № 6. P. 871–883.
13. *Kishi Y., Zorzi D., Contreras C.M. et al.* Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases // Ann. Surg. Oncol. 2010. Vol. 17. № 11. P. 2870–2876.
14. *Adam R., Delvart V., Pascal G. et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival // Ann. Surg. 2004. Vol. 240. № 4. P. 644–657.
15. *Ellis L.M., Curley S.A., Grothey A.* Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 22. P. 4853–4855.
16. *Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M. et al.* Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases // Ann. Surg. 2006. Vol. 243. № 1. P. 1–7.
17. *Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W.O. et al.* Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11. № 1. P. 38–47.
18. *Garufi C., Torsello A., Tumolo S. et al.* Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial // Br. J. Cancer. 2010. Vol. 103. № 10. P. 1542–1547.
19. *Ye L.C., Liu T.S., Ren L. et al.* Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases // J. Clin. Oncol. 2013. Apr 8.
20. *Van Cutsem E., Köhne C.H., Láng I. et al.* Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 15. P. 2011–2019.
21. *Souglakos J., Androulakis N., Syrigos K. et al.* FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG) // Br. J. Cancer. 2006. Vol. 94. № 6. P. 798–805.
22. *Ychou M., Viret F., Kramar A. et al.* Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases // Cancer Chemother. Pharmacol. 2008. Vol. 62. № 2. P. 195–201.
23. *Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 5. P. 663–671.
24. *Van Cutsem E., Köhne C.H., Hitre E. et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 14. P. 1408–1417.
25. *Kohne C., Stroiakovski D., Chang-chien C. et al.* Predictive biomarkers to improve treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Outcomes with cetuximab plus FOLFIRI in the CRYSTAL trial // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2009. Vol. 27. № 15. Suppl. Abstr. 4068.
26. *Tol J., Koopman M., Rodenburg C.J. et al.* A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19. № 4. P. 734–738.
27. *Sastre J., Grávalos C., Rivera F. et al.* First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study // Oncologist. 2012. Vol. 17. № 3. P. 339–345.
28. *Tournigand C., Cervantes A., Figer A. et al.* OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 3. P. 394–400.
29. *Chibaudel B., Maindrault-Goebel F., Lledo G. et al.* Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 34. P. 5727–5733.
30. *Tveit K., Guren T., Glimelius B. et al.* Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. Suppl. 4. Abstr. 365.
31. *Tveit K.M., Guren T., Glimelius B. et al.* Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 15. P. 1755–1762.
32. *Wasan H., Adams R.A., Wilson R.H. et al.* Intermittent chemotherapy (CT) plus continuous or intermittent cetuximab (C) in the first-line treatment of advanced colorectal cancer (aCRC): Results of the two-arm phase II randomized MRC COIN-B trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. Suppl. 4. Abstr. 536.
33. *Rothenberg M.L., Oza A.M., Bigelow R.H. et al.* Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with

either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 11. P. 2059–2069.
34. *Tournigand C., André T., Achille E. et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 2. P. 229–237.
35. *Arnold D., Andre T.* Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study) // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. Suppl. Abstr. CRA3503.
36. *Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 12. P. 1539–1544.
37. *Allegra C.J., Jessup J.M., Somerfield M.R. et al.* American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 12. P. 2091–2096.
38. *Sobrero A.F., Fehrenbacher L., Rivera F. et al.* Randomized phase III trial of cetuximab plus irinotecan vs. irinotecan alone for metastatic colorectal cancer (mCRC) in 1298 patients (pts) who have failed prior oxaliplatin-based therapy: the EPIC trial // Program and abstracts of the 2007 Meeting of the American Association for Cancer Research; April 14–18, 2007; Los Angeles, California. Abstr. LB-2.
39. *Asmis T.R., Powell E., Karapetis C.S. et al.* Comorbidity, age and overall survival in cetuximab-treated patients with advanced colorectal cancer (ACRC) – results from NCIC CTG CO.17: a phase III trial of cetuximab versus best supportive care // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22. № 1. P. 118–126.
40. *Santini D., Vincenzi B., Addeo R. et al.* Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 9. P. 2313–2318.
41. *Lièvre A., Bachet J.B., Boige V. et al.* KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 3. P. 374–379.
42. *Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. et al.* Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 35. P. 5705–5712.
43. *Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. et al.* Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 35. P. 5705–5712.
44. *Khambata-Ford S., Garrett C.R., Meropol N.J. et al.* Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 22. P. 3230–3237.
45. *Jacobs B., De Roock W., Piessevaux H. et al.* Amphiregulin and epiregulin mRNA expression in primary tumors predicts outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 30. P. 5068–5074.
46. *Di Fiore F., Blanchard F., Charbonnier F. et al.* Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy // Br. J. Cancer. 2007. Vol. 96. № 8. P. 1166–1169.
47. *Piessevaux H., Van Cutsem E., Bokemeyer C. et al.* Early tumor shrinkage and long-term outcome in metastatic colorectal cancer (mCRC): Assessment of predictive utility across treatment arms in the CRYSTAL and OPUS studies // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstr. 3572.

Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer

N.V. Dobrova

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Natalya Valeryevna Dobrova, dobrova2008@rambler.ru

Combination of surgery and drug treatment is associated with the best outcomes in patients with metastatic colorectal cancer. The addition of cetuximab improves progression-free survival both in patients with primarily resectable metastases and in those who achieve tumor resectability after the treatment. Cetuximab-based intensive regimens are recommended for patients with massive unresectable tumors in order to reduce or prevent tumor-associated symptoms, improve survival and quality of life. Adding cetuximab to FOLFOX/FOLFIRI regimens improves response rate and progression-free survival. Cetuximab as second- or third-line treatment improves objective response and total survival. Cetuximab may also be recommended as supportive treatment.

Key words: *metastatic colorectal cancer, cetuximab*

IN VITA VERITAS

ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРЕМИЯ
В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ

ВЫ ГОРДИТЕСЬ СВОИМ ПРОЕКТОМ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ?

ВАША КЛИНИКА САМАЯ ПЕРЕДОВАЯ В РЕГИОНЕ?

ВАШИ ДОСТИЖЕНИЯ ДОСТОЙНЫ НАГРАДЫ?

Мы ждем Ваших заявок на участие в ежегодном конкурсе Ассоциации онкологов России «IN VITA VERITAS»

Правила подачи заявок и рекомендации к оформлению работ на сайте www.invitaveritas.ru

Премия проводится при поддержке
«Ассоциации онкологических учреждений Приволжского округа».

Партнер Премии – инновационная фармацевтическая корпорация «Эли Лилли». Lilly Answers That Matter.

Информационные партнеры:

«Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», «ОНКОХИРУРГИЯ», «Поволжский онкологический вестник», «Сибирский онкологический журнал», «Диагностическая радиология», «Современная онкология», «Практическая онкология», «Эффективная Фармакотерапия», «Hi+Med Высокие технологии в медицине», «Качественная клиническая практика», «Клиническая фармация», «Медицина: целевые проекты», газета «Медицинский вестник». Интернет-ресурсы: ONCOLOGY.ru, MedPortal.ru, MEDICUS.RU, MedPro.ru.

www.invitaveritas.ru

[1] Клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар

[2] Городская клиническая больница № 57, г. Москва

Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы

А.А. Грицкевич[1], С.В. Мишугин[2], И.Г. Русаков[2]

Адрес для переписки: Игорь Георгиевич Русаков, igorrusakov@mail.ru

Неудачи терапии генерализованного кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (КРРПЖ) во многом обусловлены развитием резистентности опухоли к осуществляемому медикаментозному воздействию. Освещено современное состояние проблемы лечения КРРПЖ с применением аналогов соматостатина длительного действия: депо-формы октреотида с дексаметазоном. Приведены данные метаанализов зарубежных и отечественных исследований эффективности и безопасности применения октреотида-депо при данной патологии.

Ключевые слова: *соматостатин, кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, октреотид-депо*

Рак предстательной железы (РПЖ) сегодня считается одной из самых серьезных медицинских проблем среди мужского населения. Ежегодно в мире выявляется до 396 тысяч случаев РПЖ, что в структуре онкологической заболеваемости мужчин составляет 9,2% (14,3% в развитых странах и 4,3% – в развивающихся) [1]. К тому же в настоящее время в Европе РПЖ занимает второе место среди основных причин смерти мужчин от рака [2]. В 2008 г. в России зарегистрировано 22 129 новых случаев рака простаты, а в 2011 г. – уже 28 027; 19% таких больных при первичном обращении имели отдаленные метастазы. За десятилетний период (2001–2011) на фоне значительного снижения стандартизованных показателей смертности от всех злокачественных новообразований показатели смертности от РПЖ увеличились с 8,23 до 11,61 на 100 тысяч населения (прирост на 41,39%) [3].

РПЖ встречается чаще у пожилых мужчин, следовательно, он представляет большую проблему в развитых странах, где процент пожилых мужчин выше. Риск обнаружения РПЖ у мужчины возрастает ежегодно на 2–3%. Так, в развитых странах РПЖ составляет около 15% случаев рака у мужчин, тогда как в развивающихся странах – 4% [4]. В России за последние пять лет заболеваемость РПЖ выросла с 25,61 до 38,41 на 100 тысяч мужчин (прирост составил 40,2%), а смертность от РПЖ за тот же период увеличилась с 12,44 до 15,19 на 100 тысяч мужчин [3, 5].

Больные с генерализованным гормонозависимым РПЖ, как правило, получают антиандрогенную терапию. Известно, что путем блокады андрогенов достичь стабилизации заболевания удается более чем у 80% пациентов с распространенным РПЖ [6, 7]. Эффект гормональных воздействий носит временный характер, и у большинства больных после 18 месяцев лечения отмечается прогрессирование заболевания. Неудачи терапии РПЖ во многом обуслов-

лены развитием резистентности опухоли к осуществляемому медикаментозному лечению и формированием кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы [8–10]. Дальнейшее лечение имеет, как правило, симптоматический характер и включает в себя применение наркотических анальгетиков, глюкокортикостероидов, бисфосфонатов, паллиативной лучевой терапии (на наиболее болезненные участки пораженной костной ткани), радиофармтерапии Sm^{153} или Sr^{89} [11, 12].

В основе формирования КРРПЖ лежит нарушение регуляции андрогенных рецепторов (АР). Измененные АР редко встречаются в опухолях, не подвергавшихся лечению, что позволяет говорить о влиянии гормональной терапии на появление изменений в АР. Большинство мутаций АР вызывает активацию их функции. К изменению структуры и функциональной активности наиболее часто приводят генные мутации АР, чаще всего в 4–8-м экзонах гена, кодирующего лигандсвязывающий домен, что делает возможным активацию АР другими лигандами (метаболитами стероидогенеза). Также возможны гиперактивация АР за счет стимуляции вспомогательными факторами транскрипции АР и лиганднезависимая активация АР различными факторами роста и цитокинами. В 1–2% случаев причиной изменения структуры АР является амплификация гена АР. Следует обратить особое внимание на то, что при лигандзависимом механизме активации АР такие изменения могут способствовать активации АР минимальными количествами андрогенов, например, синтезированными самой опухолью. Таким образом, опухоль стимулирует свой рост по интракринному механизму. Интракринный синтез андрогенов продолжается даже при кастрационных уровнях тестостерона, поэтому крайне важным условием лечения КРРПЖ является подавление синтеза андрогенов до минимального возможного уровня [13–15].

Лечение КРРПЖ – сложная проблема, разногласия в тактике ведения больных КРРПЖ присущи клиницистам во всех странах мира. Это связано с тем, что эффективность большинства традиционных химиотерапевтических агентов при лечении КРРПЖ крайне низкая. В последние годы клинически изучены новые препараты, воздействующие на молекулярные механизмы роста опухоли. Эти препараты демонстрируют значительный терапевтический эффект, выражающийся в увеличении общей выживаемости и повышении качества жизни пациентов, снижении уровня простатспецифического антигена (ПСА), стабилизации костных метастазов. В связи с этим усилия исследователей всего мира сфокусированы на поиске наиболее эффективных лекарственных комбинаций, которые смогли бы улучшить результаты лечения этой очень тяжелой категории больных [16, 17].

Одним из перспективных направлений в лечении КРРПЖ является назначение комбинированной терапии аналогами соматостатина (октреотид) и дексаметазоном. Соматостатин играет важную регуляторную роль в физиологическом контроле различных органов, в том числе простаты. Рецепторы соматостатина и его аналогов являются потенциальными мишенями при лечении РПЖ. Аналоги соматостатина, например октреотид, ингибируют рост рака простаты в эксперименте, оказывая непрямой антигормональный (за счет обратной связи) и прямой антимитотический эффекты, связанные с ингибированием соматостатиновых рецепторов (Somatostatin Type Receptor, SSTR) 2–5-го типов [18, 19].

Потенциальный противоопухолевый эффект аналогов соматостатина может быть связан с торможением клеточного роста и ангиогенеза в опухоли, а также с увеличением интенсивности апоптоза опухолевых клеток. Ингибирующие эффекты на клеточном опухолевом уровне, предположительно, основаны на прямом действии, зависящем от экспрессии опухолью рецепторов к соматостатину, и непрямом, имеющем значение в регуляции нормальных клеток, экспрессирующих рецепторы к соматостатину.

Прямое действие заключается в ингибировании внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания с рецепторами SSTR-2 и SSTR-5 и снижении пролиферации опухолевых клеток.

Непрямое действие является результатом ингибирования секреции факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-Like Growth Factor 1, IGF-1) и трансформирующий фактор роста (Transforming Growth Factor, TGF). IGF-1 вырабатывается, главным образом, в печени и стромальных клетках простаты. До 90% IGF-1 в крови связано с протеином, связывающим инсулиноподобный фактор роста 3-го типа (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein, IGFBP-3). Свободный IGF-1, связываясь с соответствующими рецепторами, которые находятся на эпителиальных клетках простаты, стимулирует их рост и развитие. Под действием плазминогенного активатора класса урокиназ, который вырабатывается раковыми клетками простаты, а также под действием ПСА происходит расщепление IGFBP-3. Это снижает аффинность IGFBP-3 к IGF-1 и создает благоприятные условия для взаимодействия IGF-1 с соответствующим рецептором, что приводит к дальнейшей прогрессии заболевания [20]. Назначение аналогов соматостатина уменьшает синтез IGF-1 преимущественно в печени [21]. Назначение дексаметазона уменьшает биодоступность IGF-1 в метастатические костные очаги [22, 23].

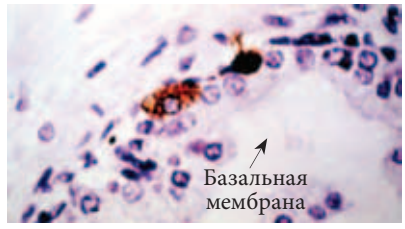
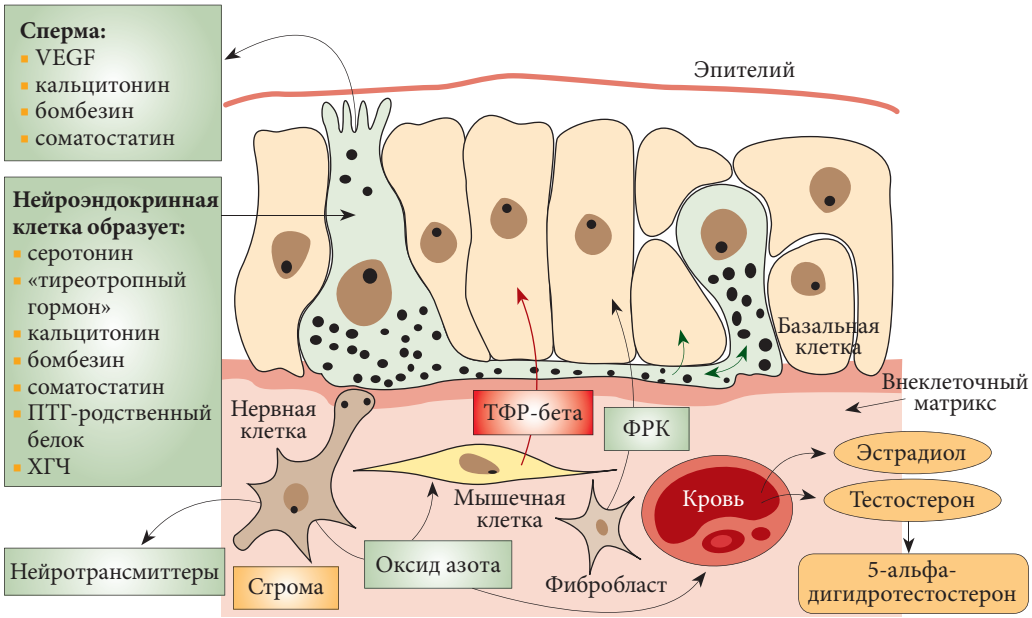


Рис. 1. Нейроэндокринные клетки



ТФР-бета – трансформирующий фактор роста бета, ФРК – фактор роста кератиноцитов, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) – фактор роста эндотелия сосудов, ПТГ – паратиреоидный гормон, ХГЧ – хорионический гонадотропин человека.

Рис. 2. Хромогранин-А – основной маркер нейроэндокринной трансформации опухоли (определяется в крови и ткани простаты)

Соматостатин – ингибирующий пептид с экзокринной, эндокринной, паракринной и аутокринной активностью (выделен в 1973 г.). Включает группу пептидов, содержащих 14 и 28 аминокислот. В настоящее время идентифицировано не менее 5 типов соматостатиновых рецепторов (SSTR 1–5), располагающихся на плазматической мембране клеток. Клетки ряда опухолей и их метастазы экспрессируют рецепторы соматостатина с высокой плотностью, существенно превышающей их плотность на клетках нормальных тканей. Наибольшая экспрессия соматостатиновых рецепторов (2-го и 5-го типов) наблюдается в нейроэндокринных клетках КРРПЖ. Нейроэндокринные клетки присутствуют в нормальной ткани предстательной железы, и их находят на всех стадиях рака простаты (рис. 1).

Нейроэндокринные клетки не пролиферируют, не содержат андрогенных рецепторов, ПСА-негативны, секретируют множество нейропептидов, таких как хромогранин-А (рис. 2).

Имеется ряд клинических исследований, в которых были показаны эффективность и безопасность применения аналогов соматостатина с дексаметазоном на фоне медикаментозной кастрации аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) у больных с КРРПЖ.

M. Koutsilieris и соавт. (2001) в исследовании с участием 11 больных КРРПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии трипторелином (3,75 мг), дексаметазоном и ланреотидом (30 мг). У 8 из 11 (72,7%) пациентов было зарегистрировано уменьшение ПСА на 50% и более. Все пациенты отметили ослабление интенсивности болевого синдрома и улучшение соматического статуса. Общая выживаемость составила 18 месяцев, общая средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 7 месяцам [24].

В другой работе M. Koutsilieris и соавт. (2004) оценивали эффективность комбинированной терапии аналогом ГнРГ, дексаметазоном и депо-октреотидом (20 мг). У 33 из 38 больных (60,5%) КРРПЖ отмечен клинический ответ (снижение ПСА на 50% и более), стабилизация (прекращение роста ПСА) и прогрессирование болезни (рост ПСА) отмечены у 9 (21%) и 7 (18,4%) пациентов соответственно. У 47,7% пациентов с клиническим ответом не зарегистрировано снижения ПСА до нормального уровня. Среднее время до достижения исходного уровня ПСА составило 12 месяцев, среднее время до прогрессирования было равно 7 месяцам, общая выживаемость составила 18 месяцев [25].

M.A. Dimopoulos и соавт. (2004) в рандомизированном исследовании с участием 40 больных КРРПЖ сравнивали эффективность полихимиотерапии (эстрамустин, этопозид) с эффективностью комбинированной терапии диферелином (3,75 мг), аналогом соматостатина ланреотидом (30 мг) и дексаметазоном. Снижение ПСА на 50% и более зарегистрировано у 45% и 44% пациентов соответственно ($p > 0,05$). Частичный клинический ответ на лечение имел место в 29% и 30% случаев соответственно ($p > 0,05$). Не отмечено значимых различий в изменениях соматического статуса и интенсивности болевого синдрома. Проявления гематологической токсичности отмечались с достоверно более высокой частотой (80% больных) в группе пациентов, получавших химиотерапию. Нарушение толерантности к глюкозе чаще развивалось среди пациентов, получавших гормонотерапию (22% больных). Общая выживаемость в первой группе составила 18,8 месяца, во второй – 18 месяцев ($p > 0,05$). Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования была равна 6 и 4 месяцам соответственно, а среди пациентов, у которых на фоне лечения отмечено снижение ПСА, – 8 и 7,7 месяца соответственно ($p > 0,05$). Авторы полагают, что новый вид комби-

нированного лечения с включением аналога ГнРГ, аналога соматостатина и дексаметазона имеет эффективность, аналогичную таковой при стандартной химиотерапии, но значительно лучше переносится [26].

F. Di Siverio и соавт. (2003) в исследовании с участием 10 больных КРРПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии аналогом ГнРГ, этинилэстрадиолом и ланреотидом (30 мг). У 9 из 10 больных (90%) отмечен объективный клинический ответ (снижение ПСА на 50% и более). У 3 (30%) пациентов зарегистрировано снижение ПСА до нормального уровня. Все пациенты отметили ослабление интенсивности болевого синдрома и улучшение соматического статуса [27].

C.S. Mitsiades и соавт. (2006) в рандомизированном исследовании с участием 38 больных кастрационно-резистентным метастатическим РПЖ сравнивали эффективность золедроновой кислоты (препарат Зомета) (1-я группа) с сочетанным применением депо-формы октреотида (20 мг), дексаметазона и Зометы (2-я группа). Все пациенты получали аналоги ГнРГ. Клинический ответ на лечение (снижение ПСА на 50% и более) имел место у 13 из 20 больных (65%) 2-й группы. В 1-й группе снижение ПСА не отмечено. Авторы пришли к выводу о том, что комбинированная терапия более эффективна [28].

В 2010 г. Б.Я. Алексеев и соавт. опубликовали исследование с участием 66 больных КРРПЖ. Оценивалась эффективность комбинации аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо 20 мг с дексаметазоном у больных до 1-й линии химиотерапии (n = 36) и у больных с прогрессированием заболевания после химиотерапии доцетакселом (n = 30). Среднее количество курсов лечения в 1-й группе составило 6,8 (1–15); во 2-й группе – 5,9 (2–16). Снижение уровня ПСА > 50% и > 80% в 1-й группе составило 38,9% и 16,7% соответственно, во 2-й группе – 26,7% и 6,7% соответственно. Стабилизация уровня ПСА 41,7% достигнута в 1-й группе лечения и 53,3% – во 2-й. Больший клинический эффект наблюдался у больных, ранее не получавших цитотоксическую терапию [29].

Д.И. Ганов и С.А. Варламов в 2011 г. опубликовали результаты терапии по аналогичной схеме 15 больных КРРПЖ. Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация – в 26,7%, прогрессирование – у 13,3% больных. Снижение градации боли отмечено у 80% больных. Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования составила 8 месяцев [30]. Следует отметить, что данный режим терапии отличает удовлетворительная переносимость, отсутствие тяжелых токсических побочных эффектов. В связи с этим применение данного режима особенно оправдано у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом.

Октреотид, в отличие от соматостатина, подавляет секрецию гормона роста в значительно большей степени, чем секрецию инсулина. Введение октреотида не сопровождается феноменом гиперсекреции гормонов по механизму отрицательной обратной связи. Применение препарата Октреотид-депо сопровождается меньшей частотой побочных эффектов, чем при использовании октреотида короткого действия. Причина – стабильная концентрация препарата в сыворотке крови.

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что при КРРПЖ андрогенная депривация вместе с Октреотидом-депо и дексаметазоном имеет приемлемый профиль переносимости и позволяет достичь объективного и паллиативного эффектов более чем в 50% случаев. Таким образом, применение аналогов соматостатина длительного действия (депо-форм) целесообразно в симптоматической и сопроводительной терапии, что открывает дополнительные возможности лекарственного лечения онкологических больных.

Литература

1. *Boyle P., Ferlay J.* Cancer incidence and mortality in Europe, 2004 // Ann. Oncol. 2005. Vol. 16. № 3. P. 481–488.
2. *Jemal A., Siegel R., Ward E. et al.* Cancer statistics, 2008 // C.A. Cancer J. Clin. 2008. Vol. 58. № 2. P. 71–96.
3. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2011.
4. *Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S.* Cancer burden in the year 2000. The global picture // Eur. J. Cancer. 2001. Vol. 37. Suppl. 8. P. S4–S66.
5. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. М., 2003. С. 7–10; 100–102.
6. *Дудниченко А.С.* Современные направления гормонотерапии при раке предстательной железы // Онкология. 2001. Т. 3. № 2–3. С. 110–112.
7. *Garnick M.B.* Prostate cancer: screening, diagnosis, and management // Ann. Intern. Med. 1993. Vol. 118. № 10. P. 804–818.
8. *Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Калинин С.А.* Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы // Материалы конференции «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)». М., 2004. С. 28–31.
9. *Abrahamsson P.-A.* Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer // Eur. Urol. Suppl. 2003. Vol. 2. № 3. P. 1–2.
10. *Crawford E.D., Rosenblum M., Ziada A.M. et al.* Hormone refractory prostate cancer // Urology. 1999. Vol. 54. № 6A. Suppl. P. 1–7.

11. Клиническая онкоурология / под ред. Б.П. Матвеева. М., 2003. С. 435–601.
12. *Scher H.I., Steineck G., Kelly W.K.* Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept // Urology. 1995. Vol. 46. № 2. P. 142–148.
13. *Mitsiades N., Schultz N., Taylor B.S. et al.* Increased expression of androgen recepror (AR) and enzymes involved in androgen synthesis in metastatic prostate cancer: Targets for nowel personalized therapies // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 15s. Abstract 5002.
14. *Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R. et al.* Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth // Cancer Res. 2008. Vol. 68. № 11. P. 4447–4454.
15. *Stanbrough M., Bubley G.J., Ross K. et al.* Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer // Cancer Res. 2006. Vol. 66. № 5. P. 2815–2825.
16. *Гарин А.М.* Доцетаксел (Таксотер) в практике лечения злокачественных опухолей. М., 2003. С. 88–94.
17. *Kish J.A., Bukkapatnam R., Palazzo F.* The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer // Cancer Control. 2001. Vol. 8. № 6. P. 487–495.
18. *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.
19. *Vainas I.G.* Octreotide in the management of hormone-refractory prostate cancer // Chemotherapy. 2001. Vol. 47. Suppl. 2. P. 109–126.
20. *Mitsiades C.S., Koutsilieris M.* Molecular biology and cellular physiology of refractoriness to androgen ablation therapy in advanced prostate cancer // Expert. Opin. Investig. Drugs. 2001. Vol. 10. № 6. P. 1099–1115.
21. *Le Roith D., Bondy C., Yakar S. et al.* The somatomedin hypothesis: 2001 // Endocr. Rev. 2001. Vol. 22. № 1. P. 53–74.
22. *Reyes-Moreno C., Frenette G., Boulanger J. et al.* Mediation of glucocorticoid receptor function by transforming growth factor beta I expression in human PC-3 prostate cancer cells // Prostate. 1995. Vol. 26. № 5. P. 260–269.
23. *Boulanger J., Reyes-Moreno C., Koutsilieris M.* Mediation of glucocorticoid receptor function by the activation of latent transforming growth factor beta 1 in MG-63 human osteosarcoma cells // Int. J. Cancer. 1995. Vol. 61. № 5. P. 692–697.
24. *Koutsilieris M., Mitsiades C., Dimopoulos T. et al.* A combination therapy of dexamethasone and somatostatin analog reintroduces objective clinical responses to LHRH analog in androgen ablation-refractory prostate cancer patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 12. P. 5729–5736.
25. *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.
26. *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.
27. *Di Silverio F., Sciarra A.* Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer // J. Urol. 2003. Vol. 170. № 5. P. 1812–1816.
28. *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.
29. *Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д. и др.* Аналоги соматостатина в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы до и после химиотерапии // Онкоурология. Материалы V конгресса Российского общества онкоурологов, Москва, 6–8 октября 2010 г. (Тезисы). С. 34–35.
30. *Ганов Д.И., Варламов С.А.* Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы // Онкоурология. 2011. № 4. С. 71–73.

Somatostatin analogs in the treatment of castration-resistant prostate cancer

A.A. Gritskevich[1], S.V. Mishugin[2], I.G. Rusakov[2]

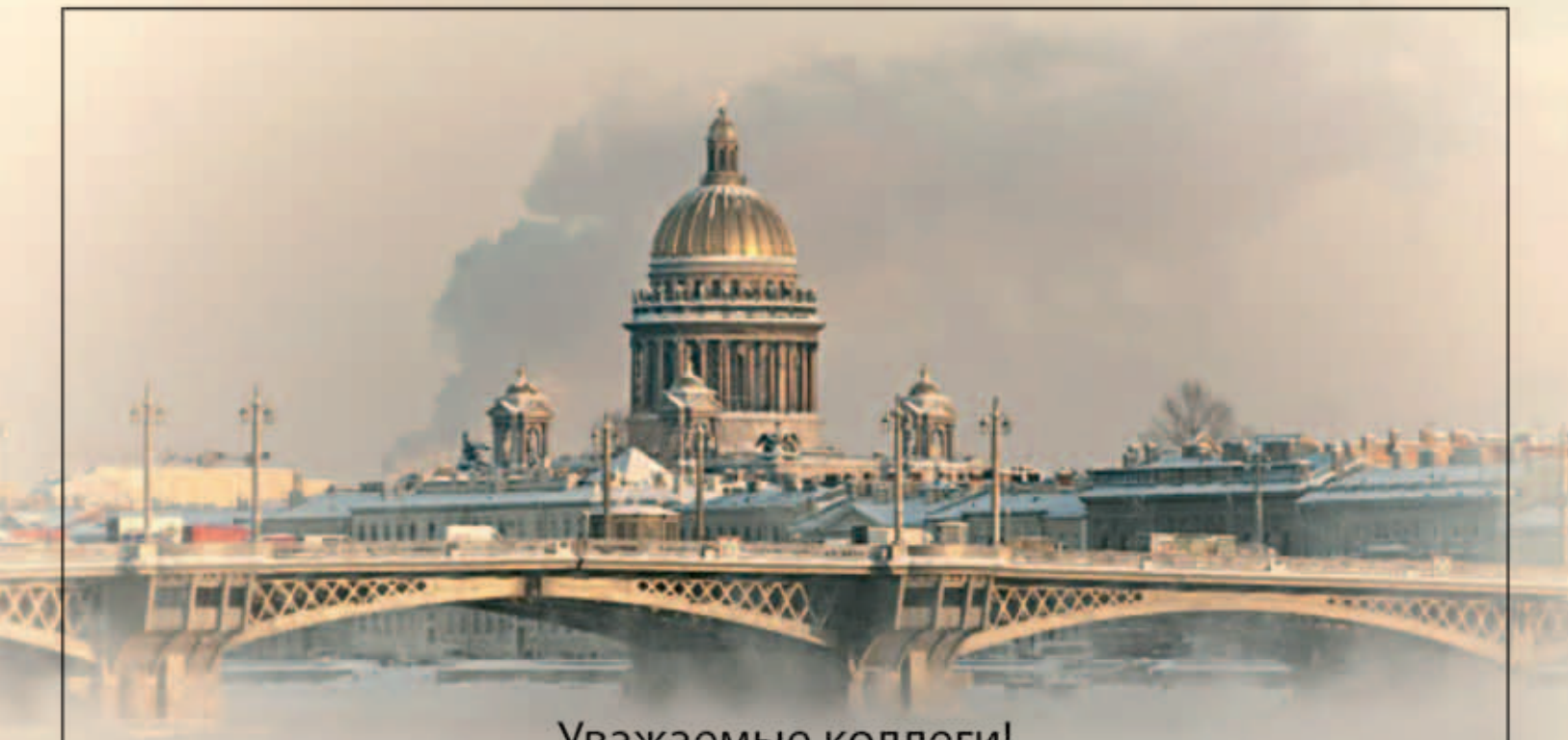
[1] *Clinical Oncological Dispensary No. 1, Krasnodar*

[2] *City Clinical Hospital No. 57, Moscow*

Contact person: Igor Georgiyevich Rusakov, igorrusakov@mail.ru

Treatment failures in generalized castration-resistant prostate cancer (CRPC) may be due to the development of drug resistance of the tumor. Current treatment strategies for CRPC involving long-acting somatostatine analogs (octreotide depot with dexamethasone) are discussed. The results of international and Russian meta-analyses of efficacy and safety of octreotide depot in CRPC are analyzed.

Key words: *somatostatine, castration-resistant prostate cancer, octreotide depot*



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе ежегодной научно-практической конференции с международным участием

V ПЛУЖНИКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

Общие вопросы диагностики и лечения заболеваний ЛОР-органов и челюстно-лицевой области

КОНФЕРЕНЦИЯ СОСТОИТСЯ 11-12 СЕНТЯБРЯ 2013 Г. В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Место проведения - гостиница «Санкт-Петербург» (Пироговская наб., д. 5/2)

Участие в качестве слушателя бесплатное!

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
- Конференция проходит под эгидой Международной Академии Оториноларингологии-Хирургии Головы и Шеи (IAO-HNS)

НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ОБСУЖДАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Современные методы диагностики и терапии заболеваний ЛОР-органов
- Хирургические методы лечения заболеваний и повреждений головы и шеи
- Осложнения после хирургических вмешательств
- Хронические заболевания ЛОР-органов
- Детская оториноларингология
- Вопросы профилактики
- Онкология ЛОР-органов
- Аллергология и иммунология в оториноларингологии

Технический комитет: МОО «Человек и его здоровье», Санкт-Петербург
Тел. (812) 380-31-52, 380-31-53, 380-31-54, 380-31-55, 380-31-56, 380-31-57
www.congress-ph.ru, e-mail: ph@peterlink.ru

ВО ВРЕМЯ КОНФЕРЕНЦИИ БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА. ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН

Применение эверолимуса при высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях. Опыт отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

В.А. Горбунова, А.Е. Кузьминов, Н.Ф. Орел, А.А. Маркович, А.С. Одинцова

Адрес для переписки: Александр Евгеньевич Кузьминов, alexkouzminov@mail.ru

В статье представлены предварительные результаты первого в России опыта применения эверолимуса у 21 больного с нейроэндокринными опухолями, большинство из которых ранее получали многократные курсы химио- и биотерапии. Эверолимус продемонстрировал умеренную эффективность, снижение эффективности отмечено у ранее леченных пациентов. Токсические проявления адекватно корректировались редукцией дозы препарата при сохранении его эффективности.

Ключевые слова: *нейроэндокринные опухоли, эверолимус*

Введение

С появлением таргетных препаратов для лечения злокачественных опухолей начались исследования этой группы лекарств и у пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО). На сегодняшний день в Российской Федерации и в мире зарегистрировано два таргетных препарата для лечения НЭО – Сутент (сунитиниб) и Афинитор (эверолимус). Эти препараты действуют на различные мишени в нейроэндокринных опухолевых клетках. Известно, что ключевую роль в поддержании жизнеспособности нейроэндокринных клеток играют рецепторы с тирозинкиназной активностью VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor – рецептор фактора роста эндотелия сосудов) и PDGFR (platelet derived growth factor receptor – рецептор тромбоцитарного фактора роста) (мишень для сунитиниба), а также внутриклеточный протеинкиназный комплекс mTOR (мишень для эверолимуса). В клинической практике сунитиниб применяется также для лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей при резистентности к иматинибу и при почечно-клеточном раке. Эверолимус помимо НЭО применяется для лечения почечноклеточного рака и рака молочной железы. Протеинкиназный комплекс mTOR выполняет функцию центрального регулятора в опухолевой клетке, контролирующего метаболизм, пролиферацию и опухолевый ангиогенез. Важность этого комплекса в нейроэндокринных опухолевых клетках

как противоопухолевой мишени была доказана в клинических исследованиях II фазы, сведения о которых представлены в таблице 1 [1–3].

Наиболее показательным среди указанных исследований было рандомизированное исследование RADIANT-1 (RAD001 (Everolimus) in Advanced Neuroendocrine Tumors – Эверолимус при поздних стадиях нейроэндокринных опухолей). Добавление эверолимуса к октреотиду лар (Сандостатин Лар) способствовало улучшению как непосредственной эффективности (контроль роста опухоли составил 84,4% в группе комбинированной терапии и 77% в группе монотерапии эверолимусом), так и отдаленных результатов лечения (безрецидивная выживаемость составила 16,7 и 9,7 месяца соответственно). Изучение эверолимуса при нейроэндокринных опухолях было продолжено в рамках исследования III фазы. В рандомизированном исследовании RADIANT-2 была показана эффективность эверолимуса в комбинации с октреотидом депо в сравнении с монотерапией октреотидом депо у больных с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями различных локализаций. Наблюдалось снижение риска прогрессирования заболевания на 23% в пользу эверолимуса (отношение рисков (ОР) 0,77; p = 0,026) [4]. Результаты анализа выживаемости без прогрессирования практически достигали границы статистической значимости с уровнем p = 0,0246 (границы статистической значимости не были достигнуты, предположительно, вследствие недостаточного количества событий и последующей утраты статистической мощности). На фоне терапии эверолимусом медиана продолжительности жизни без прогрессирования увеличилась на 5,1 месяца – с 11,3 месяца у пациентов, получавших плацебо в комбинации с октреотидом лар, до 16,4 месяца у пациентов, получавших эверолимус в комбинации с октреотидом лар.

Таблица 1. Исследования II фазы ингибиторов mTOR при НЭО

Агент	Тип опухоли	n	Общая эффективность*
Эверолимус + октреотид [1]	Карциноид	30	17%
	НЭОПЖ	30	27%
RADIANT-1 [2]			
▪ эверолимус	НЭОПЖ	115	9,6% (БРВ 9,7 мес.)
▪ эверолимус + октреотид	НЭОПЖ	45	4,4% (БРВ 16,7 мес.)
Темсиролимус [3]	Карциноид	21	5%
	НЭОПЖ	15	7%

* Общую эффективность оценивали по системе RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Критерии оценки ответа при солидных опухолях).

n – количество пациентов; БРВ – безрецидивная выживаемость; НЭОПЖ – нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы.

Таблица 2. Распределение больных по локализации первичной опухоли

Первичная опухоль	Поджелудочная железа	Без ВПО	Тонкая кишка	Толстая кишка	Средостение
n	11	4	3	2	1
%	53	19	14	9	5

ВПО – выявленная первичная опухоль.

Таблица 3. Распределение по происхождению первичной опухоли из различных отделов первичной кишки

Первичная опухоль	Foregut	Midgut	Hindgut	Без ВПО
n	12	4	1	4
%	57	19	5	19

ВПО – выявленная первичная опухоль, foregut – передняя эмбриональная кишка, midgut – средняя эмбриональная кишка, hindgut – задняя эмбриональная кишка.

Таблица 4. Распределение больных по локализации отдаленных метастазов

Орган	Печень	Регионарные лимфоузлы	Нерегионарные лимфоузлы	Брюшина	Кости
n	18	7	7	4	3
%	86	33	33	19	14

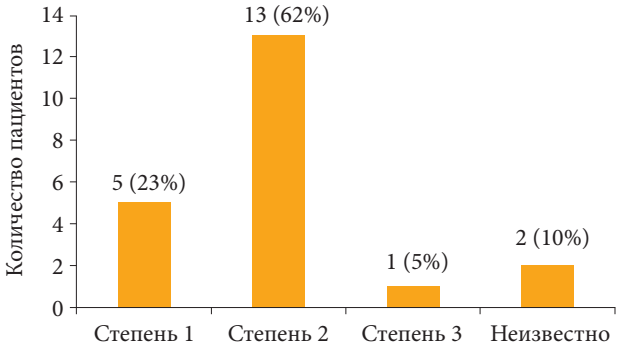


Рис. 1. Распределение больных по степени дифференцировки опухоли

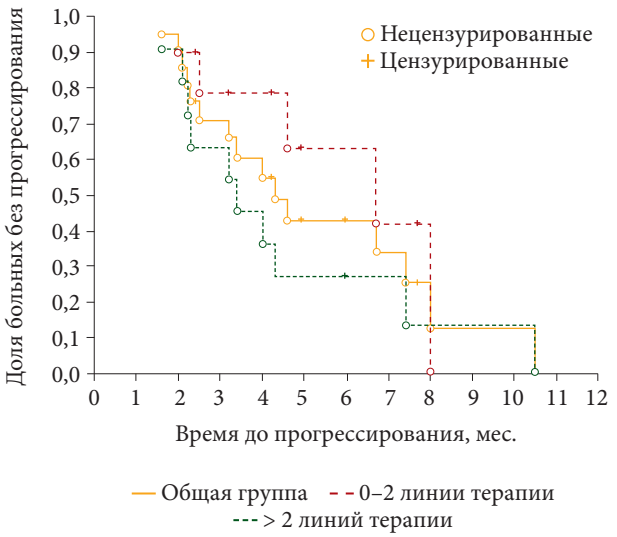


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в общей группе, группе пациентов, получивших 0–2 линии и более 2 линий химиотерапии

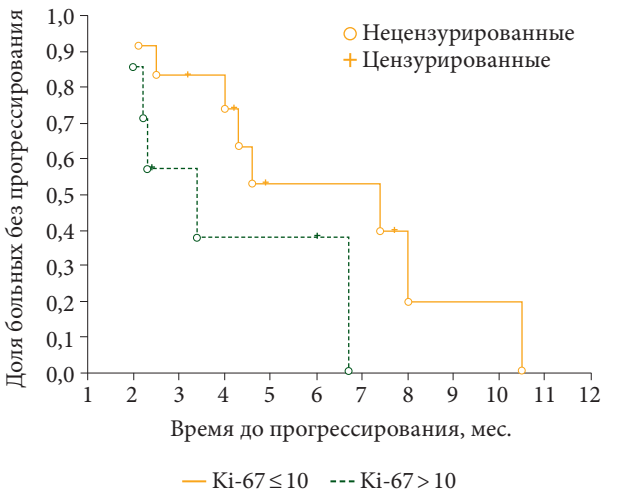


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов с Ki-67 ≤ 10 и Ki-67 > 10

После того как были получены результаты применения эверолимуса в комбинации с октреотидом, эверолимус был изучен при НЭО в качестве монотерапии в сравнении с плацебо. В исследовании, названном RADIANT-3, было показано статистически достоверное преимущество эверолимуса в сравнении с плацебо в отношении безрецидивной выживаемости и объективных эффектов у больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Медиана безрецидивной выживаемости при лечении эверолимусом более чем в два раза превышала таковую при терапии плацебо – 11,4 месяца против 5,4 месяца [5].

В России не было опыта применения этого нового препарата в лечении НЭО. В отделении химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН впервые получены результаты применения эверолимуса в группе больных с НЭО, изучена непосредственная эффективность, отдаленные результаты и переносимость лечения эверолимусом.

Материалы и методы

Лечение эверолимусом в дозе 10 мг в день внутрь получал 21 больной с высокодифференцированными НЭО различных локализаций. В случае редукции дозы пациенты принимали эверолимус по 10 мг через день. По непосредственной эффективности, отдаленным результатам и токсичности оценены все больные. Средний возраст пациентов составил 53 года (25–71). Из 21 пациента было 16 женщин и 5 мужчин.

Общее состояние всех пациентов по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) соответствовало 1 баллу. У большинства больных первичная опухоль локализовалась в поджелудочной железе (табл. 2).

Большинство первичных опухолей – 12 (57%) – в соответствии с эмбриологической классификацией нейроэндокринных опухолей исходили из передних отделов первичной кишки (англ. foregut) (табл. 3).

У большинства больных – 18 (86%) – были высокодифференцированные НЭО (степень дифференцировки 1 и 2) (рис. 1).

Отдаленные метастазы чаще всего локализовались в печени – у 18 больных (86%) (табл. 4).

Операция по удалению первичной опухоли выполнена у 9 пациентов (43%). Предшествующая химиотерапия преимущественно включала схемы XelOx (капецитабин и оксалиплатин), EP (цисплатин и этопозид), различные комбинации на основе аранозы, темодала, паклитаксела и фторпиримидинов. Девять пациентов получили не менее трех линий предшествующей химиотерапии, другие двенадцать пациентов ранее получили 1–2 линии химиотерапии или биотерапию аналогами соматостатина и интерфероном-альфа.

Результаты

Все больные были оценены по непосредственной эффективности. У 1 больного зарегистрирован частичный эффект (5%), у 14 больных (67%) отмечена стабилизация болезни, у 6 (28%) – прогрессирование, при том что обследование проводилось каждые 2 месяца.

Медиана безрецидивной выживаемости в общей группе составила 4,3 месяца, в группе пациентов, ранее получивших 0–2 линии терапии, – 6,9 месяца и в группе пациентов, получивших более 2 линий химиотерапии, – 3,4 месяца (рис. 2).

Различие в безрецидивной выживаемости между группами пациентов, получивших 0–2 и более 2 линий терапии, оказалось статистически не значимым, вероятно, по причине малой выборки ($p = 0,19$).

Безрецидивная выживаемость была также оценена в группе пациентов с опухолью GRADE 2 с Ki-67 ≤ 10 и > 10. Медиана безрецидивной выживаемости составила 6,9 месяца

в группе с Ki-67 ≤ 10 и 2,7 месяца – в группе с Ki-67 > 10. Различия оказались статистически не значимыми (p = 0,07) (рис. 3).

Безрецидивная выживаемость была проанализирована в зависимости от выраженности побочных эффектов. Этот параметр оценивали в группе пациентов, которым потребовалась редукция дозы, и пациентов, принимавших препарат в полной дозе без значимой токсичности. Медиана безрецидивной выживаемости в группе пациентов с редукцией дозы составила 7,17 месяца, а в группе пациентов без редукции – 2,85 месяца, причем различия оказались статистически достоверными (p = 0,007) (рис. 4).

Токсичность

Наиболее частым осложнением терапии эверолимусом вне зависимости от степени выраженности стал стоматит – зарегистрирован у 11 больных. Следующими по частоте проявлениями были слабость и сыпь – у 7 больных (табл. 5).

Другие клинически значимые осложнения у отдельных больных включали пневмонию, носовое кровотечение, маточное кровотечение, боли в животе, гипогликемию, артериальную гипертонию, нестабильную стенокардию, частые ОРВИ, артралгии, периферические отеки.

Редукция дозы потребовалась у половины больных – 11 человек, причем наиболее часто редукция была связана со стоматитом – у 4 больных. Другие случаи редукции дозы эверолимуса были связаны с различными токсическими проявлениями, которые носили единичный характер и представлены в таблице 6.

После редукции дозы эверолимуса большинство больных переносили прием препарата без осложнений, отмечались лишь незначительные преходящие побочные эффекты в виде слабости и стоматита. Лишь у одного больного с инсулиномой поджелудочной железы, получавшего эверолимус 5 мг через день внутрь, после 18 дней приема развились выраженные периферические отеки 3-й степени, что послужило причиной полной отмены препарата. Однако следует отметить, что у этого больного были признаки печеночной недостаточности на фоне метастатического поражения печени и снижения белковосинтетической функции, сопровождающейся гипоальбуминемией.

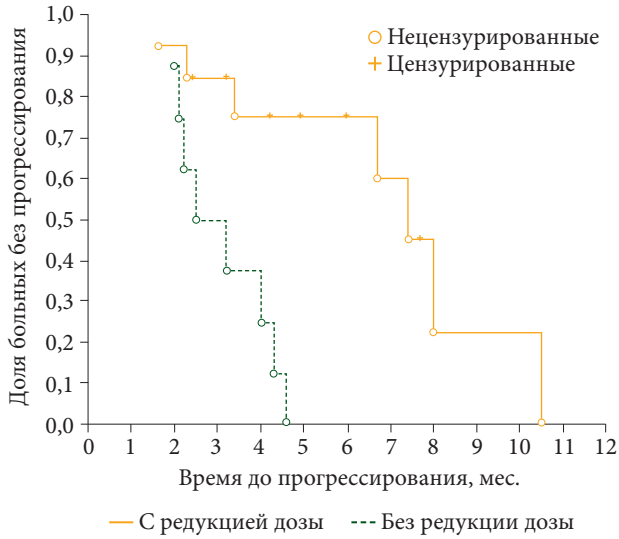


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов с редукцией дозы и без редукции дозы эверолимуса

Выводы

Эверолимус продемонстрировал достаточную эффективность в неблагоприятной группе больных с нейроэндокринными опухолями – бóльшая часть больных ранее получала многократные курсы химиотерапии и биотерапии. Предварительные данные свидетельствуют о том, что эверолимус предпочтительнее назначать на первых этапах лечения НЭО. У больных, получивших несколько

Таблица 5. Токсические проявления терапии эверолимусом у больных с НЭО

Проявление/токсичность	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	Всего	
					n	%
Стоматит	3	6	2		11	52
Слабость	2	4	1		7	33
Сыпь	5	2			7	33
Тромбоцитопения	2	1	1		4	19
Нейтропения		2	1		3	14
Гипертермия	2	1			3	14
Гипергликемия		2			2	9
Диарея	1	1			2	9

Таблица 6. Токсические проявления терапии эверолимусом, приведшие к редукции дозы препарата

Причина редукции дозы	n
Стоматит	4
Пневмония	1
Тромбоцитопения	1
Слабость	1
Гипертермия + стоматит	1
Слабость + сыпь	1
Сыпь + боли в животе + гипертермия	1
Гипертонический криз + нестабильная стенокардия + артралгии	1

линий химиотерапии и биотерапии, эффективность эверолимуса снижается. Токсические проявления адекватно корректировались редукцией дозы препарата при сохранении его эффективности. Клинически значимые токсические проявления, которые приводили к редукции дозы препарата, являлись предиктором эффективности препарата, так как медиана безрецидивной выживаемости у таких больных более чем в два раза превышала таковую у больных, получавших лечение без значимой токсичности, при этом различия оказались статистически достоверными. Планируется дальнейший набор пациентов для более точной оценки эффективности и переносимости эверолимуса у больных НЭО.

Литература

1. *Yao J.C., Phan A.T., Chang D.Z. et al.* Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 26. P. 4311–4318.
2. *Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E. et al.* Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 1. P. 69–76.
3. *Duran I., Kortmansky J., Singh D. et al.* A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas // Br. J. Cancer. 2006. Vol. 95. № 9. P. 1148–1154.
4. *Pavel M., Hainsworth J.D., Baudin E. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide lar in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2) // 35th ESMO Congress Milan, 8–12 October 2010. Abstract: LBA8.
5. *Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3) // 35th ESMO Congress Milan, 8–12 October 2010. Abstract: LBA9.

Everolimus in high-differentiated neuroendocrine tumors. Experience of the Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

V.A. Gorbunova, A.Ye. Kuzminov, N.F. Oryol, A.A. Markovich, A.S. Odintsova

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Aleksandr Yevgenyevich Kuzminov, alexkouzminov@mail.ru

The authors present preliminary results of the first Russian study of everolimus in 21 patients with neuroendocrine tumors (most of patients already treated with multiple courses of chemo- and biotherapy). Everolimus demonstrated moderate efficacy; lower efficacy was shown in previously treated patients. In cases of toxic effects, dose reduction was associated with decreased toxicity and preserved efficacy.

Key words: *neuroendocrine tumors, everolimus*

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия медицинских наук
Департамент здравоохранения г. Москвы
Общероссийская федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

при поддержке Совета Федерации Федерального Собрания РФ и Государственной Думы РФ

Общероссийская общественная организация

Федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

I Междисциплинарный конгресс
по заболеваниям органов головы и шеи

Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи

Москва, 27-29 мая 2013 года

проспект Вернадского, д. 84, корп. 2
Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте РФ

Основная тема конгресса

Опухоли головы и шеи

Тематика направлений

нейрохирургия
офтальмология
оториноларингология
челюстно-лицевая хирургия
стоматология
эндокринология
дерматология
пластическая хирургия
онкология
анестезиология
нутрициология

Технический организатор конгресса

ООО «КСТ Интерфорум»
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: +7 (495) 786-25-57
электронная почта: mail@interforum.pro
www.headneck.pro

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Клинический опыт индивидуализации таргетной терапии пациентки с диссеминированной формой гастроинтестинальной стромальной опухоли прямой кишки (14.01.2012)

Л.М. Когония, А.Г. Корнилова, В.С. Мазурин

Адрес для переписки: Ануш Григорьевна Корнилова, doc.kornilova@mail.ru

В статье представлен клинический опыт оптимизации таргетной терапии иматинибом пациентки с диссеминированной формой гастроинтестинальной стромальной опухоли прямой кишки в амбулаторных условиях. Опыт осуществлялся с помощью исследования концентрации активных метаболитов иматиниба мезилата в плазме крови. На фоне проводимой индивидуализации терапии отмечен положительный эффект, заключающийся в уменьшении размеров множественных метастатических очагов в печени и стабилизации в костях скелета, подтвержденный методом компьютерной томографии.

Ключевые слова: *гастроинтестинальная стромальная опухоль, иматиниб*

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) относятся к числу редких злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, при этом они составляют 80% от всех опухолей мезенхимального происхождения данной локализации.

Новая эра в терапии ГИСО наступила благодаря таргетному препарату иматиниба мезилату, который и по сей день является единственным лекарственным средством неоадъювантной, адъювантной таргетной терапии и первой линии химиотерапии неоперабельных и/или метастатических ГИСО [1, 2, 3].

Задачей терапии является достижение отчетливого эффекта (полная или частичная регрессия опухоли). Но ГИСО на фоне терапии иматинибом теряют склонность к прогрессированию даже при стабилизации процесса, что приводит к увеличению продолжительности жизни.

Доказано, что у пациентов с ГИСО при концентрации активных метаболитов иматиниба менее 1100 нг/мл медиана времени до прогрессирования и частота объективного эффекта статистически ниже, чем у пациентов с более высокими концентрациями метаболитов [4].

Как показывает клинический опыт, прекращение терапии иматинибом у большинства больных распространенной формой ГИСО, даже когда образования были предварительно удалены хирургическим путем, приводит к прогрессированию заболевания.

Несмотря на то что первичная резистентность к иматинибу или его непереносимость имеются лишь у 15% больных ГИСО [5], у большинства пациентов, отвечавших вначале на таргетное лечение, заболевание прогрессирует в результате приобретенной резистентности [6]. Однако в ряде случаев причиной прогрессирования ГИСО является отнюдь не приобретенная резистентность, а факторы, препятствующие длительному непрерывному приему иматиниба, такие как несоблюдение режима лечения, псевдопрогрессирование или другие причины (например, гастрэктомия) [7–10]. В связи с этим до перехода на терапию второй линии целесообразно обратить особое внимание на факторы прогрессирования ГИСО и исключить другие причины резистентности к иматинибу.

В большинстве случаев отсутствие ответа и прогрессирование заболевания связаны со снижением терапевтической концентрации иматиниба в плазме крови, что может быть обусловлено как нарушением пациентами режима приема препарата [11–13], так и индивидуальными особенностями метаболизма иматиниба, а также приемом сопутствующих лекарственных средств, изменяющих его метаболизм [14–16].

Из вышесказанного следует, что мониторинг концентрации иматиниба в плазме крови позволяет врачу своевременно заподозрить снижение комплаентности, а также выявить потенциальные причины недостаточного ответа или непереносимости иматиниба. Рассмотрим эти положения на клиническом примере течения болезни у одной из пациенток.

Пациентка С.З. П., 1930 г. р. с диагнозом «Гастроинтестинальная стромальная опухоль прямой кишки; состояние после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, наложения колостомы» состоит на диспансерном учете в ГУЗ «Онкологический диспансер № 2» г. Москвы (ГУЗ ОД № 2) с 18.07.2006.

Из анамнеза известно: первые признаки заболевания развились остро 12.12.2005 в виде повышения температуры тела до 38,5–39,5 °С, озноба, слабости, кожной сыпи. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию (антибиотики, жаропонижающие), состояние больной прогрессивно ухудшалось – сохранялась высокая температура тела – до 40 °С, появились боли в мезо- и гипогастральной областях, присоединились трофические изменения на пальцах стоп и кистей. От предложенной госпитализации пациентка отказывалась.

15.12.2005 в связи с резким ухудшением состояния была госпитализирована в Городскую клиническую больницу № 81 г. Москвы с направительным диагнозом «Острый панкреатит». До 23.12.2005 пациентка получала симптоматическое лечение по поводу тромбогеморрагического васкулита с формированием очагов некроза в области стоп и кистей, язвенной болезни желудка в стадии обострения, хронического панкреатита, железодефицитной анемии.

Несмотря на проводимое лечение, состояние больной оставалось тяжелым, в связи с чем она была переведена в ФГУ «Центральная клиническая больница Управления делами Президента РФ», где находилась с 23.12.2005 по 06.03.2006. В ходе обследования при компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости от 27.12.2005 в малом тазу, в прямой кишке определялось неоднородное образование диаметром до 75 мм, просвет кишки сужен; в 7-м сегменте правой доли печени было выявлено неоднородное гиподенсивное образование размером 90 × 54 мм.

Учитывая картину компьютерной томографии, пациентке была произведена ректороманоскопия, в ходе которой выявлена опухоль прямой кишки на расстоянии 4–5 см от жома. На основании гистологического исследования в совокупности с иммуногистохимическим исследованием (ИГХ) биоптата опухоли прямой кишки был установлен диагноз «Гастроинтестинальная стромальная опухоль; реакция c-kit положительная в клетках опухоли, реакция с гладкомышечным актином положительная в части клеток опухоли и клетках, окружающих сосуды, реакция с S-100, ЭМА, виментином – отрицательная».

18.01.2006 выполнена операция – синхронная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, наложение колостомы. Пациентка была выписана в относительно удовлетворительном состоянии с рекомендацией проведения терапии иматинибом под наблюдением районного онколога.

Лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут было начато 17.07.2006 и проводилось в течение двух месяцев. Далее пациентка самостоятельно прекратила лечение и в течение двух лет и восьми месяцев к врачам не обращалась. При проведении КТ органов брюшной полости 21.08.2006 данных за прогрессирование нет.

В августе 2008 г. пациентка обратилась за медицинской помощью в ГУЗ ОД № 2 г. Москвы с жалобами на выраженную слабость. При контрольном обследовании с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости были выявлены множественные метастазы в обеих долях печени, наличие которых подтверждалось КТ органов брюшной полости от 16.03.2009: печень значительно увеличена в размерах за счет обеих долей. Структура паренхимы печени неоднородная за счет наличия множественных неоднородных гиподенсивных образований (метастатические очаги), размеры наибольших очагов в правой доле 10 × 10 см, в левой доле – 12 × 8 см.

С 28.05.2009 по май 2011 г. пациентка амбулаторно получала терапию иматинибом. По данным КТ органов брюшной полости и малого таза от 03.02.2010 наблюдались множественные (более 30) метастатические очаги в печени

размерами от 0,4 до 9 см, наиболее крупные в S4 и S8; выявлены множественные метастазы в нижнегрудных, пояснично-крестцовых позвонках и подвздошных костях. При контрольном КТ-исследовании от 22.10.2010 выявлена положительная динамика в виде исчезновения мелких очагов в левой доле печени, уменьшения очага в левой доле печени с 9 ×7 см до 6 ×4 см; остеобластические очаги в позвонках и подвздошных костях таза – стабилизация.

Первоначальное лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут проводилось до момента определения концентрации препарата в крови, которая оказалась запредельно сниженной и составила 458 нг/мл. В связи с этим с 07.12.2010 по 08.02.2011 доза иматиниба была скорректирована и увеличена до 800 мг/сут.

Однако в связи с развитием побочных явлений в виде пастозности лица, отека век, ухудшения зрения, ухудшения течения гипертонической болезни доза иматиниба была снижена до 600 мг/сут.

В дальнейшем в силу ряда фармакоэкономических проблем доза иматиниба была снижена до 400 мг/сут с 03.03.2011.

При контрольном КТ-исследовании от 16.03.2011 – стабилизация процесса в печени (в S8 – 9 см, в S4 – 6 см) и костях.

Повторное исследование концентрации иматиниба в плазме крови провели 18.03.2011, она составила 1437 нг/мл, что в полной мере соответствует терапевтическому уровню. Лабораторные данные подтверждают полученные результаты контрольной КТ органов брюшной полости от 13.01.2012: уменьшение размеров очага в S4 с 6 см до 4,5 см, стабилизация в отношении остальных очагов в печени и костных метастазов.

В настоящее время пациентка продолжает прием иматиниба в дозе 400 мг/сут и находится под динамическим наблюдением. Выраженных побочных эффектов от проводимой терапии иматинибом в вышеуказанной дозировке не выявлено.

Таким образом, на примере развития и течения болезни у настоящей больной можно сделать выводы:

1. Применение иматиниба в качестве таргетной терапии первой линии у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями является оптимальным терапевтическим подходом даже при наличии диссеминированного процесса с метастазами в печень и кости скелета.
2. Исследование уровня иматиниба в плазме крови пациентов с ГИСО позволяет вовремя выявить снижение концентрации препарата ниже терапевтической.
3. Пероральный прием препарата, не требующий госпитализации, позволяет повысить комплаентность пациентов, ранее характеризующихся пониженной приверженностью к терапии.
4. Индивидуализация таргетной терапии может способствовать стабилизации и положительной динамике болезни, несмотря на выраженный диссеминированный процесс.

Литература

1. *Benjamin R.S., Rankin C., Fletcher C. et al.* Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003. Vol. 22. A-3271.
2. *Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M. et al.* Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 4. P. 620–625.
3. *Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N. et al.* Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11. № 10. P. 942–949.
4. *Demetri G.D., Wang Y., Wehrle E. et al.* Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 19. P. 3141–3147.
5. *Holdsworth C.H., Badawi R.D., Manola J.B. et al.* CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor // Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 189. № 6. P. W324–W330.
6. *Fletcher J., Corless C., Dimitrijevic S. et al.* Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003. Vol. 22. A-3275.
7. *Choi H.* Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model // Curr. Oncol. Rep. 2005. Vol. 7. № 4. P. 307–311.
8. *Demetri G.D., Benjamin R.S., Blanke C.D. et al.* NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2007. Vol. 5. Suppl. 2. P. S1–29.
9. *Patel S.* Managing progressive disease in patients with GIST: factors to consider besides acquired secondary tyrosine kinase inhibitor resistance // Cancer Treat. Rev. 2012. Vol. 38. № 5. P. 467–472.
10. *Yoo C., Ryu M.H., Kang B.W. et al.* Cross-sectional study of imatinib plasma trough levels in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: impact of gastrointestinal resection on exposure to imatinib // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 9. P. 1554–1559.
11. *Feng W., Henk H., Thomas S. et al.* Compliance and persistency with imatinib // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. Suppl. A-6038.
12. *Mazzeo F., Duck L., Joosens E. et al.* Nonadherence to imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors: the ADAGIO study // Anticancer Res. 2011. Vol. 31. № 4. P. 1407–1409.
13. *Von Mehren M., Widmer N.* Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clini-

cal response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): an emerging role for drug blood level testing? // Cancer Treat. Rev. 2011. Vol. 37. № 4. P. 291–299.
14. *Bolton A.E., Peng B., Hubert M. et al.* Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects // Cancer Chemother. Pharmacol. 2004. Vol. 53. № 2. P. 102–106.
15. *Deininger M.W., O'Brien S.G., Ford J.M. et al.* Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 8. P. 1637–1647.
16. *Joensuu H., Trent J.C., Reichardt P.* Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST // Cancer Treat. Rev. 2011. Vol. 37. № 1. P. 75–88.

Experience of tailored targeted therapy in a patient with disseminated anorectal gastrointestinal stromal tumor: case report (Jan 14, 2012)

L.M. Kogoniya, A.G. Kornilova, V.S. Mazurin

State-Financed Health Institution of the Moscow Region 'Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky'

Contact person: Anush Grigoryevna Kornilova, doc.kornilova@mail.ru

The authors report the clinical case of tailored targeted outpatient therapy with imatinib in disseminated anorectal gastrointestinal stromal tumor. To optimize the therapy, plasma concentrations of imatinib mesylate active metabolites were monitored. Tailoring of the therapy was associated with reduction of size of multiple hepatic metastases and stabilization of bone metastases in the CT-scans.

Key words: *anorectal gastrointestinal stromal tumor, imatinib*

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru

- Только НОВИНКИ
- Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств
- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- Подарки и СКИДКИ покупателям
- Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России

Терапия соматогенных психозов у больных с онкогематологическими заболеваниями

Д.Э. Выборных

Адрес для переписки: Дмитрий Эдуардович Выборных, dvyb@yandex.ru

Цель исследования. *Разработка терапевтических методик при лечении соматогенных психозов при онкогематологических заболеваниях.*
Материалы и методы. *Было клинически оценено состояние 118 пациентов, у которых наблюдались соматогенные психозы, соответствовавшие на момент развития диагностическим рубрикам F05 или F06МКВ-10. Пациентам проводилась психофармакотерапия по поводу выделенных состояний.*
Результаты. *Выделено 3 типа соматогенных психозов при онкогематологических заболеваниях: делирий – в 73 (61,9%) наблюдениях, эндогеноморфные психозы – в 38 (32,2%) наблюдениях и соматогенно провоцированные обострения шизофрении – в 7 (5,9%) наблюдениях. Описана клиническая картина указанных расстройств у больных с онкогематологическими заболеваниями. Для делириев, формирующихся при онкогематологических заболеваниях, характерна тенденция к стертым формам психозов, эндогеноморфные психозы в изученной выборке представлены галлюцинаторно-параноидными и депрессивно-бредовыми психозами и онейроидными состояниями. Терапия выделенных состояний носит двухэтапный характер (на первом этапе – купирование психоза, на втором – профилактика рецидива). При этом применяются антипсихотические препараты, как классические, так и атипичные.*
Заключение. *Предлагаемая систематика соматогенных психозов непосредственно влияет на выбор методов лечения. Подтверждена эффективность психотропных препаратов с хорошо изученной клинической активностью, обладающих широким спектром терапевтического действия.*

Ключевые слова: *соматогенные психозы, онкогематологические заболевания, лечение, антипсихотики*

Введение

Течение онкогематологических заболеваний часто осложняется развитием психических расстройств. По современным эпидемиологическим оценкам, распространенность таких нарушений среди больных с онкогематологическими заболеваниями достигает 44,1% [1].

Психические расстройства при онкогематологических заболеваниях представлены широким спектром нарушений – от невротических состояний до психозов. К числу наиболее тяжелых форм психических расстройств при онкогематологических заболеваниях относятся соматогенные психозы, частота которых при такой гематологической патологии составляет 7,3% [1]. Соматогенные психозы рассматривают как значимый неблагоприятный прогностический фактор, способствующий утяжелению соматической патологии вследствие существенных сложностей диагностики и терапии [2]. Терапия соматогенных психозов при онкогематологических заболеваниях представляет собой самостоятельную проблему. В качестве основных принципов терапии выделяют эмпирический подбор препаратов с учетом индивидуальных особенностей, назначение психотропных средств в соответ-

ствии с их основными показаниями на основе анализа клинической картины психопатологических расстройств, выбор психотропных средств на основании оценки пропорции риска/пользы с учетом профиля переносимости и безопасности, а также потенциальных лекарственных взаимодействий. Оценка эффективности терапии проводится по шкале общего клинического впечатления.

Материалы и методы

В исследование включали всех пациентов с диагностированными онкогематологическими заболеваниями, у которых в процессе наблюдения и лечения в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ в период с 2007 по 2011 г. наблюдались соматогенные психозы, соответствовавшие диагностическим рубрикам F05 или F06 МКБ-10.

Клинически были обследованы 118 больных. Средний возраст пациентов составил 53 года (от 16 до 84 лет). Исследуемая выборка включала 64,7% мужчин. Распределение больных в соответствии с гематологическим диагнозом приведено в таблице 1.

В изученной выборке преобладали больные с острыми лейкозами и тяжелыми лимфопролиферативными заболеваниями, что соотносится с представлением о значимой роли соматогенного фактора в формировании соматогенных психозов при онкогематологических заболеваниях.

Результаты исследования обработаны с помощью компьютерной программы Statistica for Windows 5.5 с использованием двухстороннего t-критерия.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от гематологического диагноза

Гематологический диагноз	Количество больных	
	Абс.	%
Острый миелобластный лейкоз	25	21,2
Острый лимфобластный лейкоз	18	15,3
Хронический миелолейкоз	11	9,3
Лимфогранулематоз	7	5,9
Лимфосаркомы	32	27,1
Множественная миелома	18	15,3
Эритремия	3	2,5
Апластическая анемия	4	3,4
Всего	**118**	**100**

Таблица 2. Типология соматогенных психозов у больных с заболеваниями системы крови (n = 118)

Психотическое расстройство	Количество больных	
	Абс.	%
Делирий		
✓ редуцированный	49	41,5
✓ развернутый		
▪ гипоактивный	19	16,1
▪ гиперактивный	5	4,2
Всего	*73*	*61,8*
Эндогеноморфные психозы		
✓ галлюцинаторно-параноидный	19	16,1
✓ депрессивно-параноидный	16	13,6
✓ онейроид	3	2,5
Всего	*38*	*32,2*
Соматогенно провоцированный приступ шизофрении	7	5,9
Всего по группе	**118**	**100**

Результаты и обсуждение

Установлена типологическая гетерогенность психотических расстройств у больных с заболеваниями системы крови.

Выявлено три типа соматогенных психозов: 1) делирий (F05.0 «Делирий не на фоне деменции» по МКБ-10), 2) эндогеноморфные психозы (F06.2 «Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство» по МКБ-10) (галлюцинаторно-бредовые, депрессивно-бредовые, онейроидные симптомокомплексы) и 3) соматогенно провоцированные обострения шизофрении (F20.01 «Параноидная шизофрения, приступообразное течение» и F30.2 «Мания с психотическими симптомами» по МКБ-10) (табл. 2).

Первый тип, делирий, выявлен в 73 (61,9%) наблюдениях. В этой группе клиническая картина в целом была сопоставима с делириозными состояниями при других тяжелых соматических заболеваниях [3] и включала нарушения сознания, наплывы зрительных галлюцинаций, острый чувственный (галлюцинаторный) бред, выраженное двигательное возбуждение. Делириозные расстройства носили преимущественно стертый характер, причем помрачение сознания протекало с выраженными астеническими и апатическими расстройствами. Явления помрачения сознания были представлены полной или частичной дезориентировкой в окружающем. В ряду аффективных нарушений преобладало чувство тревоги, страха с явлениями растерянности. В отдельных случаях (5 (6,8%) наблюдений) отмечались эпизоды

тревожно-злобного возбуждения с агрессивными действиями в отношении медицинского персонала. По завершении психоза (психопатологические расстройства редуцировались по мере улучшения соматического состояния) выявлялись признаки ретроградной амнезии (полная утрата воспоминаний, связанных с симптомами делирия).

На протяжении 5–7 дней после редукции психопатологической симптоматики сохранялась неустойчивость настроения со склонностью к подавленности, а также астения с повышенной утомляемостью, быстрой истощаемостью при минимальных физических или умственных нагрузках, капризность и обидчивость.

В клинической картине доминировали явления раздражительной слабости, кратковременные эпизоды повышенной возбудимости, сменявшиеся длительными периодами истощаемости. Выявлялась аффективная лабильность с преобладанием гипотимии; при этом подавленность с повышенной слезливостью чередовалась с апатией или элементами дисфории. В некоторых случаях отмечались явления астенического ментизма с потоком образных представлений. Резко расстраивалась функция внимания, а затем манифестировали нарушения ориентировки во времени и пространстве.

В нашем исследовании длительность делирия составляла в среднем 4,5 ± 0,8 дней. В 7 (29,2%) случаях развернутого делирия, несмотря на проводимую терапию, у больных сформировалось аментивное расстройство сознания с хаотическим беспорядочным возбуждением, сопровождавшееся развитие септического шока и завершившееся у 6 (25%) больных летальным исходом. Еще в 3 (12,5%) случаях развернутого делирия наблюдалось развитие неалкогольного корсаковского синдрома с массивной полинейропатией.

Второй тип, эндогеноморфные психозы, был представлен в 38 (32,2%) наблюдениях. Наряду с более длительным, чем при делирии, (7–11 дней) течением и сопоставимостью клинических проявлений (изменения сознания, обманы восприятия) в первые сутки, в картине таких психозов постепенно обнаруживались значительные отличия от картины делирия.

Эндогеноморфные психозы в изученной выборке были представлены следующими формами: галлюцинаторно-параноидными и депрессивно-бредовыми психозами, а также состояниями онейроидного помрачения сознания.

При галлюцинаторно-параноидных состояниях (19 (50%) наблюдений) с первых же дней психоза вербальные иллюзии, манифестирующие в дебюте по типу акоазмов (шипение, скрипы) или элементарных функциональных галлюцинаций (обращенные к пациенту отдельные слова или фразы, возникающие на фоне реальных звуков медицинской аппаратуры или речи персонала), постепенно усложнялись. Формировались вербальные псевдогаллюцинации и явления психического автоматизма (идеи воздействия с помощью медицинского оборудования). При этом манифестировали соответствующие содержанию обманов восприятия бредовые идеи преследования. Фабула бреда ограничивалась мало систематизированными идеями отношения. Больные придавали особое значение любым действиям медицинского персонала, «замечали», что врачи как-то по-особенному переглядываются в их присутствии либо что-то недоговаривают, вероятно, чтобы избежать сообщения «фатальной» информации. Доминировали представления о «предвзятости» медицинского персонала, однако фабула «заговора» не разрабатывалась.

В 16 наблюдениях (42,1%) манифестация депрессивно-бредовых состояний сопровождалась выраженной гипотимией с отчетливым тревожным аффектом, достигающим максимальной выраженности в вечерние часы. У 8 из 16 (50%) больных в ночное время отмечалось развитие обманов восприятия в форме истинных гипнагогических зрительных галлюцинаций, имевших элементарный характер. В 6 из 16 (37,5%) наблюдений депрессивные расстройства приобретали витальный характер с чувством тоски, беспомощности, идеями самообвинения и даже суицидальными мыслями. По мере нарастания тревожного и тоскливого аффекта присоединялись параноидные расстройства, представленные явлениями персекуторного бреда (идеи отношения, преследования). Последние отличались монотематичностью фабулы, не обнаруживая тенденции к систематизации, и ограничивались идеями предвзятого отношения и осуждения со стороны окружающих (медицинский персонал, пациенты) либо идеями преследования судебными органами за «прошлые проступки».

Преобладали (статистически значимо, $p < 0,05$) галлюцинаторно-параноидные и депрессивно-бредовые состояния с длительностью менее 2 недель. В процессе обратной динамики психоза последовательной редукции подвергались бредовые идеи, галлюцинации, а затем – депрессивные проявления и астенические расстройства.

В отдельных наблюдениях (3 (7,9%) пациента из 118) на фоне тяжелого соматического состояния, требующего наблюдения в условиях отделения интенсивной терапии, нарушения сознания приобретали признаки, свойственные онейроиду [4] с явлениями двойной ориентировки. Больные одновременно выступали в роли пациентов клиники и сторонних наблюдателей. Формирующиеся при этом сценоподобные галлюцинаторные расстройства характеризовались (в отличие от фантастически-иллюзорных картин, свойственных «классическим» онейроидным психозам) обыденным содержанием. Картина психоза дополнялась признаками кататонии с эпизодами ступора и мутизма. Наряду с онейроидно-кататоническими проявлениями выявлялись отрывочные идеи преследования.

Таблица 3. Участие изоферментов системы цитохрома Р450 в метаболизме цитостатических и психотропных препаратов

Препараты	Источник	Изоферменты системы цитохрома Р450 CYP									
		3A	3A4	1A2	2B1	2B6	2C19	2C9	2D6	2C8	2E1
Цитостатики											
Винкристин	Wang T. и соавт., 2003 [13]	+	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Цитарабин	Colburn D.E. и соавт., 2004 [14]	(–)	+	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, митоксантрон	Zhou X.J. и соавт., 1993 [15]	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	+	+	(–)	(–)
Мелфалан	http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=20189 [16]	(–)	+	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Этопозид	Peebles K.A. и соавт., 2001 [17]	(–)	+	+	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Бусульфан	http://www.drugbank.ca/drugs/DB01008 [18]	(–)	+	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Меркаптопурин	Bourel M. и соавт., 2006 [19]	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	+	(–)	(–)	(–)
Флударабин	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00319930 [20]	(–)	+	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Бортезомиб	Miyakoshi S. и соавт., 2006 [21]	(–)	+	+	(–)	(–)	+	(–)	+	(–)	(–)
L-аспарагиназа	Ohnuma T. и соавт., 1970 [22]	(–)	+	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Цисплатин	Lu Y. и соавт., 2005 [23]	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	+
5-фторурацил	Gunes A. и соавт., 2006 [24]	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	+ ↓	(–)	(–)	(–)
Циклофосфамид	Emmenegger U. и соавт., 2007 [25]	(–)	(–)	(–)	+	+	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Эпирубицин	Baumhäkel M. и соавт., 2001 [26]	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Соматостатин	Bartlett D.L. и соавт., 1995 [27]	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Альфа-интерферон	Wong S.F. и соавт., 2005 [28]	(–)	(–)	+ ↓	(–)	(–)	+ ↓	(–)	(–)	(–)	(–)
Антипсихотики											
Кветиапин	Urichuk L. и соавт., 2008 [29]	(–)	+	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Сульпирид	Konstandi M. и соавт., 2008 [30]	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	+
Галоперидол	Малин Д.И., 2000 [31]	(–)	(–)	+	(–)	(–)	(–)	(–)	+	(–)	(–)
Рисперидон	Малин Д.И., 2000 [31]	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	+	(–)	(–)
Оланзапин	Urichuk L. и соавт., 2008 [29]	(–)	+	+	(–)	(–)	(–)	(–)	+	(–)	(–)
Транквилизаторы											
Диазепам	Малин Д.И., 2000 [31]	(–)	+	(–)	(–)	(–)	+	(–)	(–)	(–)	(–)

+ – изофермент принимает участие в метаболизме препарата, (–) – изофермент не принимает участия в метаболизме препарата,
↓ – препарат снижает активность изофермента.

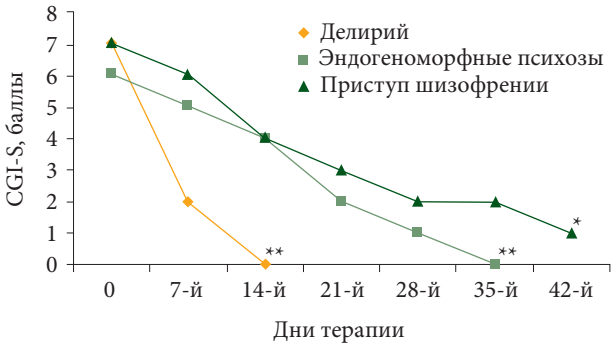
Третий тип соматогенных психозов – соматогенно провоцированные приступы в рамках приступообразной шизофрении – был выявлен в 7 (5,9%) наблюдениях. У 6 больных приступы протекали с галлюцинаторно-параноидным, а у 1 – с маниакально-бредовым синдромом.

Психопатологическая структура психоза определялась сочетанием процессуально обусловленной и соматогенной патологии. Наряду с признаками, свойственными соматогенным психозам (помрачение сознания с дезориентировкой в месте и времени, психомоторное возбуждение, суточные колебания с усилением в вечернее и ночное время), уже в дебюте психоза выявлялись психопатологические нарушения, присущие эндогенно-процессуальному заболеванию. В дальнейшем, по мере нормализации соматического состояния пациента с обратным развитием нарушений сознания и других соматогенных расстройств, проявления психоза не редуцировались, а приобретали синдромально завершенный характер психотического приступа в рамках приступообразной шизофрении. При психозах с ведущей галлюцинаторно-параноидной симптоматикой восстановление соматического состояния сопровождалось кристаллизацией бреда (воздействие на мысли и поступки со стороны персонала либо спецслужб, в том числе с помощью медицинского оборудования), сменой устрашающих зрительных галлюцинаций вербальными псевдогаллюцинациями. Манифестация галлюци-

Таблица 4. Психотропные средства, использующиеся в терапии соматогенных психозов у больных с заболеваниями системы крови

Тип СП	Галоперидол		Оланзапин		Рисперидон		Кветиапин		Диазепам	
	мг/сут	сут	мг/сут	сут	мг/сут	сут	мг/сут	сут	мг/сут	сут
Делирий	10–15	1–4	5–15	1–2	0,25–4,0	1–4	25–50	1–4	10–20	При необходимости
ЭМП	10–30	5–11	5–10	4–8	0,25–6,0	5–14	12,5–100	5–14	10–20	
ПШ	10–40	30–41	10–15	25–36	0,5–6,0	30–60	12,5–100	30–60	20–40	

СП – соматогенный психоз, ЭМП – эндогеноморфные психозы, ПШ – приступ шизофрении.



Достоверность различий от начального значения:
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

Рисунок. Динамика психического состояния при применении психотропных препаратов у больных с соматогенными психозами

наторно-бредовой симптоматики сопровождалась агрессией с попытками физического насилия в отношении «преследователей» – медработников и пациентов.

В случаях соматогенно провоцированных приступов шизофрении эндогенный психоз приобретал затяжное течение; ремиссия формировалась лишь спустя 2,5–3 месяца даже в условиях адекватной терапии.

При анализе эффективности терапии у изученных больных с соматогенными психозами становится очевидным, что проведение психофармакотерапии у таких больных с заболеваниями системы крови сопряжено со значительными сложностями, обусловленными следующими факторами. Первый из них – необходимость применения психотропных средств на фоне длительных курсов химиотерапии, включающей цитостатики, либо последние в сочетании с кортикостероидами. Применение этих средств не только повышает риск ятрогенных психических расстройств, усложняющих клиническую картину, но и затрудняет проведение психофармакотерапии в связи с возможностью побочных эффектов и нежелательных взаимодействий [5]. Второй фактор – коморбидность заболеваний системы крови с хроническим алкоголизмом, выявленная в анамнезе почти у 1/3 пациентов (28,1%). Последствия длительной алкоголизации способствуют облегчению декомпенсации соматического состояния (ацидоз, гипоксия, дефицит витаминов комплекса В, падение содержания калия и магния в крови, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ), что диктует необходимость коррекции психофармакотерапии.

В соответствии со сложившимися стандартами препаратами выбора для купирования соматогенных психозов считаются антипсихотики [6], среди которых, наряду с современными атипичными антипсихотиками (рисперидон, кветиапин), используются и бутирофеноны (галоперидол), обладающие мощным антипсихотическим действием. Парентеральное и особенно внутривенное введение этих препаратов снижает риск токсических эффектов в отношении внутренних органов [7, 8]. При необходимости дополнительной седации в случаях тяжелого психомоторного возбуждения предполагается комбинированное применение бутирофенонов с инъекционными формами бензодиазепиновых транквилизаторов (лоразепам, диазепам, феназепам) или других антипсихотиков (производные фенотиазина, тиоксантены) [9]. Однако использование транквилизаторов при психозах у больных с заболеваниями системы крови сопряжено с определенными сложностями, связанными с вероятностью угнетения активности дыхательного центра, в связи с чем препараты этого класса рассматривают в качестве вспомогательных средств [10]. Как установлено в ряде исследований, наиболее безопасным является использование бензодиазепинов при тяжелом психомоторном возбуждении, резистентном к монотерапии антипсихотиками, а также у пациентов с явлениями непереносимости антипсихотических средств [11]. Дополнительным ограничивающим фактором является то, что бензодиазепины сами могут послужить причиной развития делирия [12] и не рекомендуются к применению у пациентов с лекарственной и алкогольной зависимостью в анамнезе, а также в пожилом возрасте.

В ходе исследования не зафиксировано ни одного случая неблагоприятных лекарственных взаимодействий между психотропными средствами и препаратами, применяющимися для химиотерапии заболеваний системы крови. Учитывая данные по метаболизму цитостатиков, использовавшихся в терапии больных изученной выборки, риск взаимодействия психотропных препаратов с этими лекарственными средствами можно считать минимальным (табл. 3).

Данные о психотропных средствах, применявшихся при терапии пациентов, вошедших в настоящее исследование, представлены в таблице 4. Из этих данных следует, что схема лечения базировалось на сложившихся принципах.

Терапия соматогенных психозов у изученных больных носила поэтапный характер. Целью первого этапа являлось купирование психоза, второго – поддерживающее лечение, направленное на профи-

лактику рецидива психотического расстройства.

Предпочтение отдавалось внутривенному введению психотропных средств (в большинстве случаев – через венозный катетер), что соответствует рекомендациям по ведению больных, страдающих заболеваниями системы крови [32].

При делириозных расстройствах сознания основной объем терапевтического вмешательства концентрировался на первом этапе; лечение непродолжительно и включает применение антипсихотиков бутирофенонового ряда (галоперидол до 15 мг/сут). При необходимости быстрой седации или купирования тревожных/инсомнических расстройств в терапевтическую схему вводился диазепам (до 20 мг/сут).

Терапия эндогеноморфных психозов требовала более интенсивных воздействий (суточные дозы антипсихотиков повышались: галоперидол до 10–30 мг) и большей длительности (до 2 недель).

Наиболее продолжительного (до 1,5–2 месяцев) лечения с использованием указанных в таблице 4 максимальных дозировок препаратов требовали соматогенно провоцированные приступы шизофрении. При этом назначения корректировались в соответствии с динамикой соматической патологии (дозы снижались при утяжелении соматического состояния).

На втором этапе лечения применялись в основном атипичные антипсихотики. Конкретные препараты, их дозировка и средняя продолжительность курса указаны в таблице 4. Несмотря на то что в отношении последних нередко указывается на неблагоприятное воздействие на систему кроветворения, значимых изменений в показателях периферической крови нами выявлено не было. Тем не менее при проведении терапии этими препаратами необходим периодический контроль лейкоцитарной формулы.

Динамика психического состояния при применении психотропных препаратов у больных с соматогенными психозами, оцениваемая при помощи шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale – CGI-S), представлена на рисунке.

Клинически значимых побочных эффектов в ходе терапии применяемыми психотропными препаратами или их неблагоприятных взаимодействий с соматотропными препаратами (включая кортикостероиды – преднизолон, дексаметазон – и цитостатики – цитарабин, даунорубицин, винкристин, циклофосфамид) отмечено не было, хотя такая вероятность рассматривается в некоторых исследованиях [33, 34].

Заключение

Таким образом, предложены терапевтические мероприятия, направленные на купирование симптоматических психозов у больных с онкогематологическими заболеваниями. Такие мероприятия включают применение психотропных препаратов, назначаемых в зависимости от клинической картины расстройства и с учетом возможного возникновения побочных действий.

Литература

1. *Prieto J.M., Blanch J., Atala J. et al.* Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 7. P. 1907–1917.
2. *Выборных Д.Э., Савченко В.Г., Исаев В.Г.* Соматические маски депрессий при лейкозах // Терапевтический архив. 2004. № 7. С. 24–28.
3. *Бурлаков А.В.* Психозы послеоперационного периода хирургических вмешательств на открытом сердце (аспекты клиники и терапии) // Психиатрия. 2005. № 3. С. 45–51.
4. Руководство по психиатрии / под ред. А.С. Тиганова. Т. 1. М.: Медицина, 1999. 712 с.
5. *Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др.* Психокардиология. М.: МИА, 2005. 778 с.
6. Delirium: acute confusional states in palliative medicine / ed. by A. Caraceni, L. Grassi. Oxford: Oxford University Press, 2003. 272 p.
7. *Levenson J.A., Lesko L.M.* Psychiatric aspects of adult leukemia // Semin. Oncol. Nurs. 1990. Vol. 6. № 1. P. 76–83.
8. *Moulaert P.* Treatment of acute nonspecific delirium with i.v. haloperidol in surgical intensive care patients // Acta Anaesthesiol. Belg. 1989. Vol. 40. № 3. P. 183–186.
9. *Meagher D.J.* Delirium: optimising management // BMJ. 2001. Vol. 322. № 7279. P. 144–149.
10. *Pjević M., Kolak R., Komarcević M.* Sedation and analgesia in intensive therapy // Med. Pregl. 1998. Vol. 51. № 11–12. P. 509–517.
11. *Menza M.A., Murray G.B., Holmes V.F. et al.* Controlled study of extrapyramidal reactions in the management of delirious, medically ill patients: intravenous haloperidol versus intravenous haloperidol plus benzodiazepines // Heart Lung. 1988. Vol. 17. № 3. P. 238–241.
12. *Mayo-Smith M.F.* Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal // JAMA. 1997. Vol. 278. № 2. P. 144–151.
13. *Wang T., Chen F.Y., Han J.Y. et al.* Study of CYP3A5 in drug resistance mechanisms in acute leukemia // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2003. Vol. 24. № 6. P. 286–289.
14. *Colburn D.E., Giles F.J., Oladovich D. et al.* In vitro evaluation of cytochrome P450-mediated drug interactions between cytarabine, idarubicin, itraconazole and caspofungin // Hematology. 2004. Vol. 9. № 3. P. 217–221.
15. *Zhou X.J., Zhou-Pan X.R., Gauthier T. et al.* Human liver microsomal cytochrome P450 3A isozymes mediated vindesine biotransformation. Metabolic drug interactions // Biochem. Pharmacol. 1993. Vol. 45. № 4. P. 853–861.
16. http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=20189

17. *Peebles K.A., Baker R.K., Kurz E.U. et al.* Catalytic inhibition of human DNA topoisomerase IIalpha by hypericin, a naphthodianthrone from St. John's wort (Hypericum perforatum) // Biochem. Pharmacol. 2001. Vol. 62. № 8. P. 1059–1070.
18. http://www.drugbank.ca/drugs/DB01008
19. *Bourel M., Ardaillou R.* Pharmacogenetics and pharmacogenomics // Bull. Acad. Natl. Med. 2006. Vol. 190. № 1. P. 9–22.
20. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00319930
21. *Miyakoshi S., Kami M., Yuji K. et al.* Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma // Blood. 2006. Vol. 107. № 9. P. 3492–3494.
22. *Ohnuma T., Holland J.F., Freeman A. et al.* Biochemical and pharmacological studies with asparaginase in man // Cancer Res. 1970. Vol. 30. № 9. P. 2297–2305.
23. *Lu Y., Cederbaum A.I.* Cisplatin-induced hepatotoxicity is enhanced by elevated expression of cytochrome P450 2E1 // Toxicol. Sci. 2006. Vol. 89. № 2. P. 515–523.
24. *Gunes A., Coskun U., Boruban C. et al.* Inhibitory effect of 5-fluorouracil on cytochrome P450 2C9 activity in cancer patients // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2006. Vol. 98. № 2. P. 197–200.
25. *Emmenegger U., Man S., Shaked Y. et al.* A comparative analysis of low-dose metronomic cyclophosphamide reveals absent or low-grade toxicity on tissues highly sensitive to the toxic effects of maximum tolerated dose regimens // Cancer Res. 2004. Vol. 64. № 11. P. 3994–4000.
26. *Baumhäkel M., Kasel D., Rao-Schymanski R.A. et al.* Screening for inhibitory effects of antineoplastic agents on CYP3A4 in human liver microsomes // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 39. № 12. P. 517–528.
27. *Bartlett D.L., Charland S.L., Torosian M.H.* Reversal of tumor-associated hyperglucagonemia as treatment for cancer cachexia // Surgery. 1995. Vol. 118. № 1. P. 87–97.
28. *Wong S.F., Jakowatz J.G., Taheri R.* Potential drug-drug interaction between interferon alfa-2b and gemfibrozil in a patient with malignant melanoma // Clin. Ther. 2005. Vol. 27. № 12. P. 1942–1948.
29. *Urichuk L., Prior T.I., Dursun S. et al.* Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions // Curr. Drug Metab. 2008. Vol. 9. № 5. P. 410–418.
30. *Konstandi M., Harkitis P., Kostakis D. et al.* D2-receptor-linked signaling pathways regulate the expression of hepatic CYP2E1 // Life Sci. 2008. Vol. 82. № 1–2. P. 1–10.
31. *Малин Д.И.* Побочное действие психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000. 208 с.
32. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. 416 с.
33. *Добровольский А.В., Дробижев М.Ю.* Психотропные средства у пациентов с соматическими заболеваниями. Сообщение 1 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. Т. 98. № 7. С. 53–62.
34. *Дробижев М.Ю., Добровольский А.В.* Психотропные средства у пациентов с соматическими заболеваниями. Сообщение 2 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. Т. 98. № 8. С. 57–65.

Therapy of somatogenic psychoses in hematologic malignancies patients

D.E. Vybornykh

Federal State Budgetary Institution 'Hematological Research Center' of the Ministry of Health of Russian Federation

Contact person: Dmitry Eduardovich Vybornykh, dvyb@yandex.ru

Aim. *To specify clinical typology and develop therapeutic approaches to somatogenic psychoses in hematologic malignancies patients.*
Material and methods. *Clinical assessment was made in 118 patients with somatogenic psychoses corresponding to diagnostic rubric F05 or F06 in International Diseases Classification 10. Psychopharmacotherapy was applicated.*
Results. *Three types of somatogenic psychoses in hematologic malignancies patients were identified: delirium (n = 73, 61.9%), endogenomorphic psychoses (n = 38, 32.2%) and somatogenically provoked attacks of schizophrenia (n = 7, 5.9%). Clinical picture and conditions of the above diseases onset in hematologic malignancies patients are described. Delirium developing in hematologic malignancies is characterized by subclinical psychoses, endogenomorphic psychoses. Endogenomorphic psychoses in the sample were represented by hallucinative-paranoid, depressive delirious psychoses and oneiroid states.*
Therapy of psychoses had two phases (to cut off the psychoses and prophylaxis of relapse). Therapeutic approache includes application of classical and atypical antipsychotics.
Conclusion. *Somatogenic psychoses classification proposed directly influences on the choice of treatment methods. Psychotropic drugs with known clinical activity with wide-spectrum therapeutic action are effective in the above patients.*

Key words: *somatogenic psychoses, hematological malignancies, therapy, antipsychotics*

HI 2013

6-7 июня 2013 г.
состоится юбилейная
X Международная конференция «Иммунология гемопоэза»
на тему
«Возможности эрадикации минимальной остаточной болезни при раке и гемобластозах»

Организаторы конференции:

ГУ РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР им. Н.Н.БЛОХИНА РАМН

РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РФФИ

Почетный председатель
Профессор George Janossy,
London, UK

Председатель
Заслуженный деятель науки РФ,
профессор, доктор медицинских наук
Тупицын Николай Николаевич

В программе конференции :

- **СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЭРАДИКАЦИИ РАКА**
профессор Sudhir Srivastava (США), профессор С.А.Тюляндин (Россия)

- **СТВОЛОВЫЕ И ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ**
K. Pantel (Германия), профессор А.А.Штиль (Россия)

- **ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ РАКА**
профессор З.Г. Кадагидзе (Россия), профессор G. Janossy (Англия), профессор Б.В. Пинегин (Россия), C. Lambert (Франция)

- **ПЕРСПЕКТИВЫ, ВОЗМОЖНОСТИ, НЕОБХОДИМОСТЬ ЭРАДИКАЦИИ РАКА И ГЕМОБЛАСТОЗОВ**
профессор К.И. Жорданиа (Россия), доктор медицинских наук Е.В. Артамонова (Россия), профессор А.В. Попа (Россия)

- **НОВОЕ В ИММУНОДИАГНОСТИКЕ И ИММУНОТЕРАПИИ РАКА — ЕСТЕСТВЕННЫЕ ПЕНТАМЕРНЫЕ IgM-АНТИТЕЛА**
профессор Н.В. Бовин (Россия), Л.В. Демидов (Россия)

- **НОРМАЛЬНАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА И МИНИМАЛЬНАЯ ОСТАТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ ПРИ ОПУХОЛЯХ КРОВИ**
профессор van Loosdreht A.A. (Нидерланды), профессор Е.В. Морозова (Россия), профессор A. Rawstron (Англия)

- **КОНКУРС РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ**
Жюри: Председатель совета молодых ученых ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, кандидат медицинских наук И.В. Самойленко (Россия), Dr. Andy Rawstron (Англия), профессор B. Guvench Турция), доктор биологических наук А.Ф. Карамышева (Россия), Dr. Lydia Campos (Франция).

В рамках юбилейной конференции впервые будут представлены уникальные доклады о научных разработках и исследованиях в области создания лечебных противораковых препаратов на основе клеточных технологий и антител.

Полную информацию вы можете получить, посетив сайт конференции http://www.imhaemo.ru
Приглашаем вас принять участие в работе научного форума.
По вопросам участия, партнерства, выставки просим вас обращаться к официальному сервис-агенту конференции, профессиональному конгресс-организатору ООО «МОНОМАКС КОНГРЕСС-СЕРВИС»
+7 (495) 726-51-35, imhaemo2013@onlinereg.ru

III Международная междисциплинарная конференция «Управляй болью»

Ведение пациентов с хронической болью

Хроническая боль остается одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии, что обусловлено широкой распространенностью болевого синдрома, сопутствующего различным заболеваниям, а также значительным ухудшением качества жизни пациентов, страдающих болью разного генеза. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании "Takeda", обсуждались принципы подбора оптимальной терапии хронического болевого синдрома при онкологических заболеваниях. Ведущие отечественные эксперты проанализировали международные рекомендации, а также поделились собственным опытом лечения таких пациентов.

Проблема боли и обезболивания у пациентов с онкологической болью

Актуальность проблемы терапии боли не вызывает сомнения, поскольку боль – это самый отчетливо осознаваемый симптом у взрослых пациентов. Ежегодно теме боли посвящено около 55% публикаций по медицине.

Заведующий онкологическим отделением паллиативной помощи ГКБ № 11 Департамента здравоохранения г. Москвы к.м.н. М.А. ВАЙСМАН привел данные, согласно которым более 70% больных страдают хронической болью на протяжении 3 лет, а около трети пациентов – более 10 лет. В мире насчитывается 25 млн онкологических больных, из них от 14% до 100% испытывают острую или хроническую боль. От 20% до 75% больных испытывают боль при установлении онкологического диагноза, от 17% до 57% – при проведении специального лечения, от 23% до 100% – при распространении и генерализации опухолевого процесса. По данным ВОЗ (1996 г.), 22% впервые обратившихся в поликлинику больных страдают от хронической боли. Среди основных симптомов, побудивших пациента обратиться к врачу до установления онкологического диагноза, боль составляет 31%.

Анализ качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями показал, что многие из них не удовлетворены терапией боли. Так, 50% считают, что врач не учитывает их качество жизни, 38% сообщили, что врач предпочитает лечить их рак, а не их боль. Еще 33% недовольны тем, что у врача не хватает времени побеседовать с ними о боли, а 26% уверены, что врач не знает, как купировать их боль. 27% сообщили, что врач не спрашивает их о наличии боли, 13% чувствуют недопонимание, что боль для них представляет серьезную проблему.

Таким образом, к лечению боли необходимо подходить комплексно, учитывая, что боль оказывает влияние на все аспекты качества жизни пациентов – физический, эмоциональный, социальный, психологический (рис. 1).

К.м.н. М.А. Вайсман

Основными лекарственными средствами для системной терапии боли являются неопиоидные и опиоидные анальгетики. В 21 стране Европы для лечения умеренной хронической онкологической боли назначают кодеин – в 8% случаев, трамадол – 8%, декстропропоксифен – 5%, дигидрокодеин – 2%; при интенсивной боли – морфин в 50% случаев, трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) фентанила – 14%, оксикодон – 4%, метадон –

2% и др.[1] В России, как правило, в терапии умеренной боли применяется трамадол, при сильной боли – морфин.

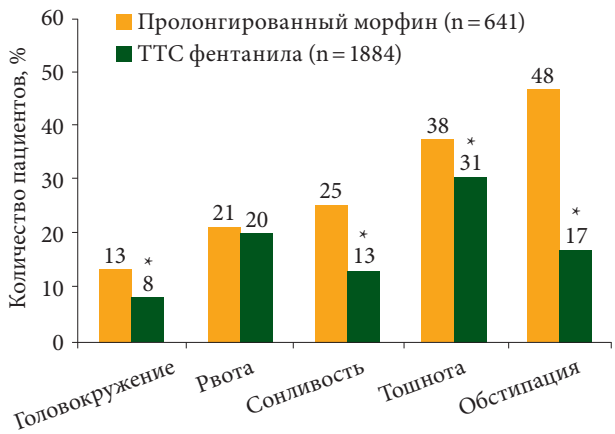
Необходимо подчеркнуть, что препарат должен быть не только эффективным и безопасным, но и удобным в применении. В этом отношении значительным преимуществом обладают препараты, которые можно вводить неинвазивно. Неинвазивные методы безболезненны, устраняют риск инфицирования, не требуют использования инструментария и участия медицинского персонала. Именно поэтому на сегодняшний день большое внимание уделяется трансдермальным терапевтическим системам третьего поколения как оптимальному способу введения обезболивающих препаратов. Для трансдермальной доставки идеально подходит высокоэффективный синтетический опиоидный анальгетик фентанил, поскольку он легко растворим в липидах и имеет низкий молекулярный вес.

Так, согласно данным, полученным в ходе клинических исследований, продемонстрирована эффективность ТТС фентанила у пациентов (70–95%), ранее принимавших слабые или сильные опиоиды[2, 3, 4]. Объединенный анализ данных 8 исследований с совокупным участием 1220 пациентов показал достоверное ($p < 0,001$) преимущество терапии ТТС фентанила по сравнению с терапией пролонгированным препаратом морфина в отношении переносимости терапии (рис. 2)[5].

Трансдермальный пластырь фентанила (например, ТТС Фендивия, компания “Takeda”) сочетает в себе удобство и простоту применения. Фендивия наносится на неповрежденную кожу туловища или верхних отделов рук, может использоваться пожилыми пациентами и ухаживающими лицами без медицинского образования. Что касается удобства применения, этот ультратонкий пластырь эластичен и комфортен для кожи, а уникальная прорезь S-формы облегчает удаление защитной пленки. Силиконовая формула адгезива не вызывает неприятных ощущений при кожном контакте и позволяет принимать душ.

На сегодняшний день проблема доступности обезболивающих препаратов актуальна не только для России, но и для многих стран мира. До сих пор существуют барьеры (политические, правовые и экономические), ограничивающие доступность опиоидных анальгетиков для лечения хронической боли. В нашей стране уже предпринят ряд мер, направленных на улучшение ситуации. Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» содержит статью о паллиативной медицинской помощи. Паллиативная помощь подразумевает комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан. Разрабатываются организационно-методологические подходы к развитию системы паллиативной медицинской помощи. Ведется большая научно-

Рис. 1. Влияние хронической боли на качество жизни пациента



* $p < 0,001$.

Рис. 2. Частота побочных эффектов на фоне терапии пролонгированным препаратом морфина и ТТС фентанила в течение 28 дней

[1] *Klepstad P., Kaasa S., Cherny N. et al.* Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network // Palliat. Med. 2005. Vol. 19. № 6. P. 477–484.

[2] *Tawfik M.O., Bryuzgin V., Kourteva G.; FEN-INT-20 Study Group.* Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 3. P. 259–267.

[3] *Van Seventer R., Smit J.M., Schipper R.M. et al.* Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain // Curr. Med. Res. Opin. 2003. Vol. 19. № 6. P. 457–469.

[4] *Vielvoye-Kerkmeer A.P., Mattern C., Uitendaal M.P.* Transdermal fentanyl in opioid-naive cancer pain patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naive patients and a group using codeine // J. Pain Symptom. Manage. 2000. Vol. 19. № 3. P. 185–192.

[5] *Clark A.J., Ahmedzai S.H., Allan L.G. et al.* Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 9. P. 1419–1428.

III Международная междисциплинарная конференция «Управляй болью»

практическая работа. Естественно, что оказание эффективной паллиативной помощи невозможно без повышения квалификации медицинских работников. Кроме того, существует необходимость обеспечения опиоидными анальгетиками всех нуждающихся пациентов не только в стационаре, но и в амбулаторных и домашних условиях. «В этом, – подчеркнул М.А. Вайсман, – может помочь внедрение в клиническую практику современных неинвазивных технологий лечения боли, таких как ТТС фентанила, доказавших свою эффективность и безопасность».

Д.м.н. Г.Р. Абузарова

Современная фармакотерапия хронической боли в онкологии

О возможностях оказания адекватной паллиативной помощи онкологическим больным продолжила говорить д.м.н. Г.Р. АБУЗАРОВА (руководитель Центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена).

В нашей стране 433 тысячи онкологических больных нуждаются в обезболивающей терапии. Если на начальной стадии опухолевого процесса болевой синдром развивается в 50% случаев, то на распространенной от боли страдают от 75% до 80% пациентов, а на терминальной – уже от 90% до 100%.

Основным руководством, в котором отражены принципы терапии боли у онкологических больных, являются рекомендации ВОЗ[6]. Согласно этому документу, обезболивающие препараты следует назначать «по восходящей» (так называемая трехступенчатая лестница ВОЗ): от неопиоидных анальгетиков до сильных опиоидов. Главными принципами терапии ВОЗ провозглашает также пероральное назначение обезболивающих, прием препаратов по часам (с целью опережения пиков боли), подбор лекарств с учетом индивидуальных особенностей пациента и сопутствующей симптоматической терапии (рис. 3).

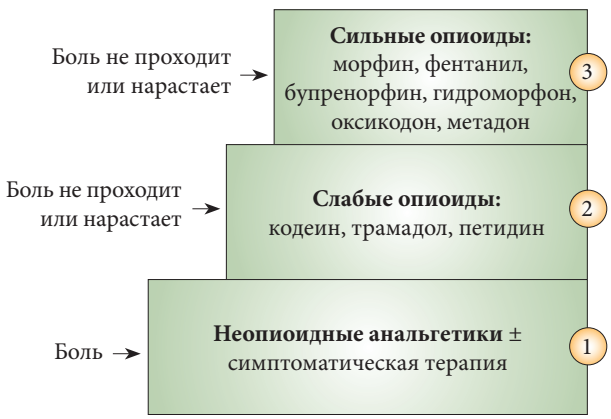


Рис. 3. Трехступенчатая лестница обезболивания ВОЗ

Дополняют рекомендации ВОЗ клинические рекомендации Европейского общества медицинских онкологов по лечению болевого синдрома у онкологических больных (European Society for Medical Oncology, ESMO, 2010–2011). В них отдельно прописано лечение рефрактерной и нейропатической боли, которое включает инвазивные методы и нейрохирургические вмешательства. Кроме того, в них рассматривается терапия рефрактерной боли в конце жизни, когда препараты не могут обеспечить адекватное обезболивание и врач принимает решение о седации пациента, назначая нейролептики, бензодиазепины и пропофол.

Европейская ассоциация паллиативной помощи (European Association for Palliative Care, EAPC) предлагает свои рекомендации «Использование опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации EAPC», состоящие из 16 разделов, каждый из которых основан на данных кокрановских исследований. В рекомендациях указаны препараты для терапии и умеренной, и сильной боли. Подтверждена целесообразность ротации опиоидных анальгетиков с целью повышения эффективности и безопасности терапии, а также в случаях если невозможно повысить дозу опиоида из-за выраженности побочных эффектов. Была также изучена роль адъювантных препаратов (антидепрессантов и антиконвульсантов) в лечении нейропатической боли.

Г.Р. Абузарова отметила, что в России не все больные обеспечены опиоидными анальгетиками. Медицинское потребление наркотических средств в России составляет 107 на 1 млн человек в сутки (в 180 раз меньше, чем в Германии, в 151 раз меньше, чем в Австрии, и в 63 раза ниже, чем во Франции). Эта статистика была приведена в докладе Международного комитета по контролю над наркотиками (Организация объединенных наций, 2010). Тем не менее наметились позитивные тенденции. Российские врачи распола-

[6] *World Health Organization*. Cancer pain relief : with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva, 1996.

гают некоторыми препаратами 2-й и 3-й ступени обезболивания (нестероидными противовоспалительными средствами, НПВС). Слабые опиоиды представлены трамадолом. К сожалению, этот слабый опиоидный анальгетик зачастую назначается для лечения сильной боли, в результате боль не купируется. Из сильных опиоидов используются морфин (таблетки) и ТТС фентанила. Для морфина характерны ярко выраженные побочные эффекты, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Его альтернатива – ТТС фентанила – позволяет осуществлять стабильный контроль боли в течение 72 часов. Наркогенный потенциал ТТС фентанила ниже, чем у истинных опиатов. Недостатком ТТС фентанила можно назвать длительный подбор дозы, который, однако, облегчается наличием различных дозировок препарата.

Фентаниловые пластыри впервые стали использоваться в 1990-х гг. Использование ТТС 1-го поколения было сопряжено с высоким риском передозировки фентанила из-за возможного повреждения резервуара с действующим веществом. У пластырей 2-го поколения риск передозировки был ниже, но имелся другой недостаток – большее количество действующего вещества оставалось в использованном пластыре. При разработке 3-го поколения все недоработки были учтены. Так, в ТТС Фендивия фентанил содержится в виде микрокапель, что обеспечивает лучшее поступление его в кожу, риск передозировки минимален.

Интенсивность боли – важный, но не единственный фактор, определяющий выбор лекарственного препарата и его эффективность. Необходима диагностика патогенетического типа боли и соответствующая специальная ее терапия. Дело в том, что 40% онкологических больных страдают нейропатической болью, следовательно, им можно

ДН-4 – диагностический опросник невропатической боли, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ШВО – шкала вербальных оценок, ХБС – хронический болевой синдром, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Рис. 4. Алгоритм комплексной диагностики и терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных

помочь не только обезболивающими средствами, но и другими препаратами.

В центре паллиативной помощи было проведено постмаркетинговое, открытое, рандомизированное исследование с участием 662 пациентов, 343 мужчин и 319 женщин в возрасте от 18 до 88 лет (средний возраст составил 55,1 ± 13,5 лет), с длительностью хронического болевого синдрома (ХБС) 5,1 ± 5,0 месяцев. Пациенты были разделены на две группы: недифференцированной терапии боли (n = 345) и дифференцированной терапии боли (n = 317). В группе дифференцированной терапии боли пациенты с нейропатической болью получали терапию антидепрессантами последнего поколения.

Исследование продемонстрировало, что подход с применением дифференцированной патогенетической терапии болевых синдромов позволяет улучшить качество обезболивания, снизить дозы опиоидных анальгетиков, сократить время подбора эффективной дозы анальгетиков, уменьшить число сильно выраженных побочных эффектов, способствует повышению физической активности у пациентов, не получавших сильных опиоидов.

Таким образом, по мнению д.м.н. Г.Р. Абузаровой, выбор терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных должен быть обусловлен не только интенсивностью боли, но и ее характером. При ноцицептивной боли следует использовать обычный алгоритм терапии, при нейропатической – возможно включение в терапию антидепрессантов (рис. 4). Это позволит максимально эффективно и быстро облегчить состояние онкологических больных.

III Международная междисциплинарная конференция «Управляй болью»

Роль НПВС в терапии хронической боли онкологического и неонкологического генеза

Профессор В.В. Брюзгин

Причины болевого синдрома онкологических больных могут быть различны, как отметил д.м.н., профессор В.В. БРЮЗГИН (зав. поликлиникой Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина). Боли могут быть обусловлены непосредственно опухолевым процессом – в 75% случаев – или проводимым противоопухолевым лечением – 15%. Кроме того, в 10% случаев боль не связана с опухолью, а значит, лечение такой боли должно быть иным, чем лечение больных с опухолевым процессом. Независимо от того, чем вызвана боль, основным видом купирования хронического болевого синдрома у онкологических больных является медикаментозное лечение, которое позволяет достичь комфортного состояния больного и повысить качество его жизни.

Согласно лестнице обезболивания ВОЗ, лечение рекомендуется начинать с неопиоидных (НПВС) и адъювантных препаратов в зависимости от природы болевого синдрома. Если боль усиливается или эффективность препаратов первой ступени исчерпывается, назначаются препараты второй ступени – слабые опиоиды, на следующей ступени назначаются уже сильные опиоиды. Профессор В.В. Брюзгин подчеркнул, что и на второй, и на третьей ступенях возможно использование НПВС и адъювантов. Для эффективного купирования болевого синдрома препарат должен обладать следующими качествами:

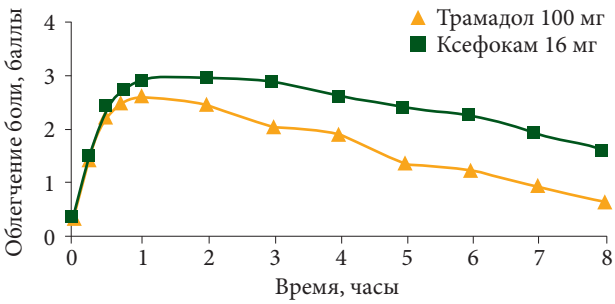
- обратимо ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ);
- оказывать быстрое анальгетическое действие;
- иметь невысокий риск возникновения нежелательных реакций и осложнений в месте введения;
- иметь различные формы выпуска и дозировки, обеспечивая удобство применения и гибкость дозирования.

Всем перечисленным требованиям отвечает препарат оксикамового класса НПВС лорноксикам (Ксефокам). Ксефокам – мощный, сбалансированный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и имеет выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие. Кроме того, Ксефокам – это единственный в России препарат класса оксикамов, имеющий короткий период полувыведения, что исключает его накопление в плазме, снижая риск дозозависимых побочных реакций. Ксефокам имеет различные формы выпуска – для парентерального применения (лиофилизат для приготовления раствора для в/м и в/в инъекций) и перорального приема (стандартные таблетки, быстро абсорбируемые таблетки Ксефокам Рапид). Ксефокам Рапид действует так же быстро, как и внутримышечная инъекция. Все формы препарата Ксефокам быстро всасываются и имеют равную биодоступность: нет необходимости в корректировке дозы при переключении с инъекционной терапии на пероральную форму. Не требуется коррекция дозы у лиц пожилого возраста с сохранной функцией почек и печени.

Были проведены исследования эффективности Ксефокама в купировании послеоперационной боли, в которых было показано, что применение Ксефокама позволяет снизить дозу опиоидов. При этом Ксефокам в дозе 8 мг и выше так же эффективен для купирования боли, как морфин 20 мг в/м[7]. Кроме того, побочные эффекты на фоне терапии Ксефокамом были значительно менее выраженными и проявлялись в умеренной или слабо выраженной симптоматике.

После хирургической операции на крестообразной связке внутримышечное введение Ксефокама 16 мг в течение 8 часов оказало обезболивающее воздействие такой же выраженности, как и внутримышечное введение трамадола (рис. 5)[8].

Обезболивающая эффективность внутривенной инъекции Ксефокама (общая максимальная доза 32 мг) и морфина (максимально 40 мг) сопоставлялась на протяжении 24-часового периода после амбулаторной операции. Оценка обезболивания проводилась ежечасно. Был сделан вывод, что Ксефокам обладает аналогичным морфину



Облегчение боли по пятибалльной словесной оценочной шкале через 8 часов после введения Ксефокама для инъекций (в/м) 16 мг и трамадола (в/м) 100 мг.
Различия между группами терапии Ксефокамом и трамадолом достигли уровня статистической значимости – $p < 0,05$.

Рис. 5. Сравнительная эффективность лорноксикама и трамадола в купировании послеоперационной боли (n = 76)

[7] *Nørholt S.E., Sindet-Pedersen S., Larsen U. et al.* Pain control after dental surgery: a double-blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine // Pain. 1996. Vol. 67. № 2–3. P. 335–343.

[8] *Staunstrup H., Ovesen J., Larsen U.T. et al.* Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain // J. Clin. Pharmacol. 1999. Vol. 39. № 8. P. 834–841.

ФЕНДИВИЯ™

трансдермальная терапевтическая система с фентанилом

72 ЧАСА КОНТРОЛИРУЕМОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

- Усовершенствованная технология матриксного фентанилового пластыря **2-го поколения**[1,2]
- Оригинальная матрикс-контролирующая мембрана[1,2]
- Удобство и простота применения[1–4]
- Минимальное влияние на психомоторную и когнитивную функции[5]
- Легкость перехода на Фендивию с других анальгетиков[6]
- **Полный диапазон дозировок,** включая низкодозированный пластырь 12,5 мкг/ч[6]

1. Wagner T. et al. Poster presented an 6th Congress of European Federation of IASP. Sept. 2009. **2.** Marier JF et al. Pharmacokinetics, Tolerability, and Performance of Novel Matrix Transdermal Delivery System of Fentanyl to the Commercially Available Reservoir Formulation in Healthy Subjects. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46; 642. **3.** Matrifen. SmPC. **4.** Tan HS and Pfister WR. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. Pstt Vol. 2, No 2, Feb 1999. **5.** Sabatowski R,Schwalen S, Rettig K et al. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. J Pain Symptom Manage 2003; 25: 38–47. **6.** Data on file, Nycomed.

Сокращённая информация по медицинскому применению. Показания к применению: хронический болевой синдром сильной и средней выраженности,требующий обезболивания наркотическими анальгетиками: боли, вызванные онкологическим заболеванием; болевой синдром неонкологического генеза,требующий многократного обезболивания наркотическими анальгетиками. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам; угнетение дыхательного центра, в том числе острое угнетение дыхания; раздраженная, облученная или поврежденная кожа в месте аппликации; возраст до 18 лет; препарат не следует применять для лечения острой и послеоперационной боли. Безопасность трансдермальных пластырей, содержащих фентанил, при беременности не установлена. **Способ применения и дозы:** препарат применяется трансдермально. Активное действующее вещество высвобождается в течение 72 часов. Необходимая дозировка фентанила подбирается индивидуально и должна оцениваться регулярно после каждого применения. **Побочное действие:** наиболее опасным побочным действием является угнетение дыхания. **Особые указания:** препарат следует использовать, как часть комплексного лечения боли у пациентов при условии адекватной медицинской, социальной и психологической оценке их состояния. Препарат Фендивия относится к **II** списку наркотических препаратов. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**
ООО «Никомед Дистрибъюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т: (495) 933 5511, ф: (495) 502 1625, www.nycomed.ru. Рег. номер МЗ РФ: ЛСР-005232/09-300609. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению. Дата выпуска рекламы: апрель 2013.

Takeda

КСЕФОКАМ лорноксикам — Боль в ноль!

НЕЙРОБИОН B1 B12 B6

КСЕФОКАМ + НЕЙРОБИОН: НАДЕЖНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

Ксефокам: рег. уд. П N014845/01 от 15.01.2009, ЛС-000323 от 05.05.2010, П N011189 от 12.09.2011. **Нейробион:** рег. уд. ЛС-001540 от 26.09.11, ЛСР-004589/08 от 17.06.2008.

Сокращенная информация по назначению препарата Ксефокам/Ксефокам Рапид. *МНН:* лорноксикам. *Показания к применению:* кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения. Симптоматическая терапия ревматических заболеваний. *Противопоказания:* аллергия к лорноксикаму или к другим НПВС; нарушения свертывания крови, состояние после операций, сопряженных с риском кровотечения; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения; выраженное нарушение функции печени; тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; выраженная тромбоцитопения; желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг; тяжелая сердечная недостаточность и гиповолемия; период беременности и лактации; возраст до 18 лет. *Побочные эффекты:* боль в животе, диарея, тошнота, рвота, изжога, гастрит, эзофагит, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ и/или кровотечения из ЖКТ, высыпания на коже, экзема; тромбоцитопения, увеличение времени кровотечения, анемия; развитие или усугубление сердечной недостаточности, повышение или снижение АД, сердцебиение, тахикардия; головокружение, головная боль; одышка, бронхоспазм, кашель; дизурия, острая почечная недостаточность; миалгия; конъюнктивит, нарушения зрения; бронхоспазм, крапивница. *Осторожность:* язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, длительное использование НПВС, сахарный диабет, возраст старше 65 лет. *Дозирование:* Рекомендуемая доза 8–16 мг/сут., поделенная на 2–3 приема.

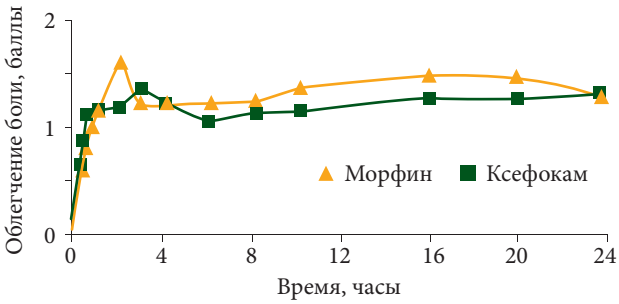
Сокращенная информация по назначению препарата Нейробион. *МНН или группировочное название:* пиридоксин+тиамин+цианокобаламин. *Показания к применению:* в комплексной терапии заболеваний нервной системы различного происхождения: невралгия тройничного нерва; парез лицевого нерва; болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (межреберная невралгия, поясничный синдром, шейный синдром, синдром плечо-кисть, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника); люмбаго, ишиас. *Противопоказания:* повышенная чувствительность, возраст до 18 лет; наследственная непереносимость галактозы, фруктозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозно-изомальтазная недостаточность (таб.). *Побочные эффекты:* возможны аллергические реакции, которые преимущественно протекают в форме кожных проявлений. В отдельных случаях потливость, тахикардия; экзантема, затрудненное дыхание, анафилактический шок; акне, экзема и крапивница. *Особые указания:* при длительной терапии рекомендуется регулярно контролировать состояние пациента; раствор не следует вводить в/в. *Дозирование:* лечение целесообразно начинать с в/м введения 1 ампулы (3 мл) в сут. до снятия острых симптомов. После улучшения симптомов 1 амп. 2–3 р/нед. в теч. 2–3 нед. Для поддерживающей терапии, для профилактики рецидива или продолжения курса лечения по 1 таб. 3 р/день.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Никомед Дистрибъюшн Сентэ»:
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия, тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.xefocam.ru, www.takeda.com.ru, www.neurobion.ru
Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: апрель 2013.

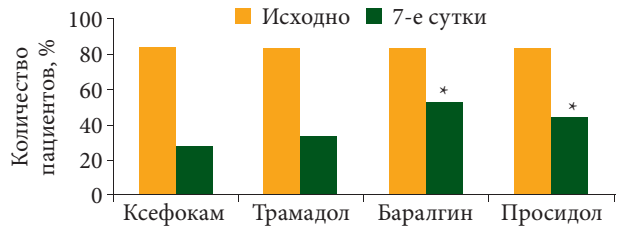
Takeda

III Международная междисциплинарная конференция «Управляй болью»



Средние значения почасового облегчения боли, производные пятибалльной словесной оценочной шкалы во время лечения Ксефокамом для инъекций или морфином, оба препарата вводились через контролируемое пациентом анальгезирующее устройство.

Рис. 6. Сравнительная эффективность Ксефокама и морфина в купировании послеоперационной боли (n = 96)



* p < 0,05 по сравнению с группой приема Ксефокама Рапид.

Рис. 7. Динамика интенсивности болевого синдрома у онкологических пациентов на фоне терапии Ксефокамом и другими обезболивающими препаратами

обезболивающим потенциалом после дискэктомии, но имеет более слабые побочные эффекты (рис. 6)[9]. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах показали, что Ксефокам 4 мг 3 раза в сутки более эффективен у онкологических больных с костными метастазами, чем 500 мг напроксена дважды в сутки. Однако надо учитывать, что суточная доза Ксефокама не должна превышать 16 мг, а дозу необходимо разделять на 3–4 приема[10].

Отечественное исследование эффективности и безопасности лорноксикама у онкологических больных (n = 130) показало, что интенсивность болевого синдрома значительнее снижалась при использовании Ксефокама, чем других обезболивающих. У пациентов 1-й группы для купирования болевого синдрома применяли Ксефокам Рапид по 8 мг в суточной дозе, не превышающей рекомендуемую: 24 мг в первые сутки и 16 мг в последующие дни. Во 2-й группе применяли стандартные лекарственные препараты: у 27 пациентов (41,55%) – трамадол в дозе от 200 до 400 мг; у 21 (32,3%) – баралгин в дозе 5 мл 2–3 раза в сутки; у 17 (26,2%) – просидол в дозе 20 мг 1–2 раза в стуки. После первого назначения препаратов у онкологических больных достоверной разницы во времени наступления обезболивания не отмечено: так, в 1-й группе оно составило 19,7 ± 4,8 минуты, во 2-й – 21,6 ± 6,8 минуты (p > 0,05). Продолжительность обезболивания была больше у пациентов 1-й группы (6,3 ± 0,4 часа против 4,2 ± 0,6 часа, p < 0,05). В течение семи суток эта закономерность продолжала наблюдаться (рис. 7)[11].

«Таким образом, – подытожил профессор В.В. Брюзгин, – приведенные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности Ксефокама. Применение Ксефокама улучшает качество жизни больных, а также позволяет отсрочить назначение или сократить дозу наркотических анальгетиков. Все это позволяет считать Ксефокам эффективным препаратом для лечения боли».

Заключение

Основными лекарственными средствами для системной терапии боли у онкологических больных являются неопиоидные и опиоидные анальгетики. Согласно международным рекомендациям, лечение следует начинать с НПВС и адъювантов. Среди эффективных и безопасных неопиоидных препаратов эксперты выделили препарат оксикамового класса лорноксикам (Ксефокам), обладающий выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием. Ксефокам быстро всасывается и имеет равную биодоступность при применении внутрь и парентерально. Не возникает необходимости в корректировке дозы при переключении с инъекционной на пероральную форму препарата. Применение лорноксикама улучшает качество жизни онкологических больных, а также позволяет отсрочить назначение или сократить дозу наркотических анальгетиков.

При необходимости назначения сильных опиоидов важную роль играет не только безопасность и эффективность, но и удобство применения препарата. В связи с этим сегодня большое внимание уделяется трансдермальным терапевтическим системам, представляющим собой альтернативный способ введения обезболивающих лекарств, что обеспечивает непрерывное дозирование на протяжении продолжительного периода времени. ТТС фентанила (Фендивия) представляет собой эффективный, неинвазивный и удобный метод обезболивания на период около 3 суток. Широкое внедрение в клиническую практику современных неинвазивных технологий лечения боли, доказавших свою эффективность и безопасность, таких как ТТС фентанила, позволит эффективно оказывать паллиативную медицинскую помощь всем нуждающимся.

[9] *Rosenow D.E., Albrechtsen M., Stolke D.* A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery // Anesth. Analg. 1998. Vol. 86. № 5. P. 1045–1050.

[10] *Bugge C.* A double-blind, placebo controlled comparison of Chlortenoxicam with Aspirin in patients suffering from postpartum episiotomy pain, CT02. Data on File. 1-7-1993. Nycomed.

[11] *Отпущенко А.А., Верткин А.Л.* Эффективность и безопасность применения лорноксикама для купирования болевых синдромов у пациентов с онкологическими заболеваниями в общесоматической практике // Врач скорой помощи. 2009. № 8. С. 38–45.

Дорогие коллеги!
Прошло 20 лет с тех пор, когда в 1993 г. в Подмосковье состоялась первая конференция Российского общества ринологов. За это время Обществом было проведено 9 конгрессов (Санкт-Петербург, Москва, Сочи, Курск, Ярославль, Новосибирск, Таганрог, Оренбург, Казань), множество конференций, курсов, мастер-классов.
Юбилейный X конгресс пройдет 27–29 июня 2013 г. в Москве. Он будет необычным в первую очередь своим форматом: основу программы составят лекции самых известных ринологов мира. Многих из них вы уже знаете по предыдущим визитам, некоторые приедут в Россию впервые. Тематика заседаний самая разнообразная, в программу будут включены как традиционные вопросы ринологии, так и те, которые ранее еще не озвучивались на наших конгрессах. Мы вспомним нашу историю, то, что было сделано за 20 лет, обсудим перспективы. Я приглашаю всех, кто интересуется ринологией, на наш праздник, который начнется 27 июня в Зале церковных соборов Храма Христа Спасителя, там же состоится церемония награждения лауреатов конкурса «Золотое зеркало 2013».
Ждем Вас в Москве!
Президент Российского общества ринологов А.С. Лопатин

Основные темы конгресса:

- Методы функциональной диагностики в ринологии
- Лучевая диагностика в ринологии
- Аллергический и вазомоторный ринит
- Острый, хронический и полипозный риносинусит
- Аллергический ринит, синусит и бронхиальная астма
- Систематизация и классификация деформаций и дефектов перегородки носа, септопластика
- Анатомические и функциональные основы ринохирургии
- Анатомия, физиология, патология и хирургия клапана носа
- Ринопластика, эндоскопическая ринохирургия
- Хирургия основания черепа
- Хирургия орбиты и слезоотводящих путей
- Нос, околоносовые пазухи и слуховая труба
- Расстройства обоняния
- Храп и СОАС
- Педиатрическая ринология
- Ринологические манифестации системных заболеваний
- Риноонкология
- Смежные вопросы ринологии и челюстно-лицевой хирургии

Место проведения

27 июня Храм Христа Спасителя

Москва, ул. Волхонка, 15

28–29 июня Event Холл ИнфоПространство

Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4

Регистрация

на сайте **www.rhinology.ru**
по телефонам **8 (495) 614-40-61, 614-43-63**

Ранняя регистрация – до 10 мая	**3000 рублей**
Поздняя регистрация – после 10 мая	**3500 рублей**
На конгрессе	**4000 рублей**
Ординаторы, аспиранты	**1500 рублей**

Бронирование гостиниц

www.rhinology.ru, medicine@mail.ru

Организаторы конференции

Российское общество ринологов
Тел./факс: 8 (499) 248 74 00, 8 (499) 248 66 33
mma@lor.ru, lor@lor.ru, www.rhinology.ru

Информационно-выставочная компания «МедЗнания»
Тел.: 8 (495) 614-40-61, 614-43-63
medicinet@mail.ru, www.medq.ru

Исполнительный комитет

Л.А. Полуянова, Е.А. Волова , Е.Н. Латышева, С.М. Мельник, Е.В. Овчинникова, И.С. Садиков, Н.Д. Чучуева
www.rhinology.ru, www.medq.ru

Реклама

ЭРБИТУКС® (ERBITUX®). Краткая инструкция по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛСР-002745/09. Международное непатентованное название: цетуксимаб (cetuximab). **Форма выпуска:** раствор для инфузий 5 мг/мл по 50 мг/10 мл, 100 мг/ 20 мл, 250 мг/ 50мл, 500мг/ 100 мл во флаконе. Состав: в 1мл раствора содержится: активное вещество: цетуксимаб 5 мг, вспомогательные вещества: глицин 7,507 мг, полисорбат 80 0,1 мг, натрия хлорид 5,844 мг, лимонной кислоты моногидрат 2,101 мг, натрия гидроксид 1М до pH 5,5, вода для инъекций до 1 мл. **Показания:** метастатический колоректальный рак с экспрессией РЭФР и с диким типом KRAS в комбинации со стандартной химиотерапией; монотерапия метастатического колоректального рака в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана или оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана; местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией; рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины; монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** выраженная (3 или 4 степени) гиперчувствительность к цетуксимабу; беременность; период кормления грудью; детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **Способ применения и дозы:** Эрбитукс® вводится в виде внутривенной инфузии со скоростью не более чем 10 мг/мин. Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и преднизолоном. При всех показаниях препарат вводится один раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м^2 поверхности тела (первая инфузия) в виде 120 минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м^2 поверхности тела в виде 60 минутной инфузии. Колоректальный рак: у пациентов с метастатическим колоректальным раком Эрбитукс® используется в комбинации с химиотерапией или в виде монотерапии. Рекомендовано, чтобы определение мутационного статуса KRAS проводилось имеющей опыт работы лабораторией, используя валидационные тест-методы. При комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз, изложенных в информации о данном лекарственном препарате. Химиотерапевтический препарат вводится не ранее чем через 1 час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. Терапию препаратом Эрбитукс® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. Плоскоклеточный рак головы и шеи: при применении препарата Эрбитукс® в сочетании с лучевой терапией, лечение препаратом Эрбитукс® рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины. Эрбитукс® используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапия назначается не ранее чем через час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, у которых химиотерапия не дала результатов, Эрбитукс® также используется в качестве монотерапии, с дальнейшим продолжением лечения до появления признаков прогрессирования заболевания. **С осторожностью:** при нарушениях функций печени и/или почек (данных по применению препарата Эрбитукс® при показателях билирубина превышающих верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 1,5 раза, трансаминаз более чем в 5 раз и сывороточного креатинина более чем в 1,5 превышающих ВГН в настоящее время нет), угнетении костно-мозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилом возрасте. Рекомендован контроль электролитов сыворотки крови и коррекция электролитных нарушений до начала терапии препаратом Эрбитукс® и периодически в процессе лечения из-за возможного развития обратимой гипокалиемии (вследствие диареи), гипомагниемии, гипокальциемии. **Побочное действие:** основные побочные действия препарата Эрбитукс® – кожные реакции, отмечаемые у 80% пациентов, гипомагнемия – у 10% пациентов и инфузионные реакции с умеренной выраженностью симптомов - более чем в 10% случаев, инфузионные реакции с выраженными симптомами – примерно 1% случаев. Ниже перечислены нежелательные явления, отмеченные при применении препарата Эрбитукс® и встречающиеся с частотой: >1/10 (очень часто) и от >1/100 до <1/10 (часто): со стороны нервной системы: часто – головная боль; со стороны органов зрения: часто – конъюнктивиты; со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, тошнота, рвота; со стороны кожи и подкожных структур: очень часто – кожные реакции (акне-подобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, нарушение ногтей (например паронихия). В 15% кожные реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после прерывания лечения, при соблюдении рекомендаций по корректировке дозового режима); со стороны метаболизма и питания: очень часто - гипомагнемия, часто – дегидратация, гипокальциемия, анорексия со снижением веса; общие нарушения и условия изменения назначения: очень часто – легкие или средней тяжести инфузионные реакции (слабо или умеренно выраженные лихорадка, озноб, головокружение, одышка); мукозиты, которые могут привести к носовому кровотечению; часто – выраженные инфузионные реакции (обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий, основной механизм развития этих реакций не установлен, возможно, некоторые из них могут носить анафилактоидную/анафилактическую природу, включающие в себя бронхоспазм, крапивницу, снижение или повышение артериального давления, потерю сознания или шок; со стороны гепато-билиарной системы: очень часто- повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы. Особые указания: терапию препаратом Эрбитукс® следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт использования противоопухолевых лекарственных препаратов. При введении препарата Эрбитукс® инфузионные реакции обычно развиваются на фоне первой инфузии или в течение 1 часа после окончания введения препарата, однако они могут возникнуть и через несколько часов, а также при повторных введениях. Пациент должен быть предупрежден о возможности таких отсроченных реакциях и проинструктирован о необходимости обратиться к врачу сразу же после их возникновения. Если у больного выявляется реакция, связанная с инфузией в легкой или умеренной форме, следует уменьшить скорость инфузии. При последующих вливаниях также следует вводить препарат с уменьшенной скоростью. Развитие выраженных симптомов инфузионной реакции требует немедленного и окончательного прекращения лечения препаратом Эрбитукс® и может повлечь за собой необходимость оказания неотложной медицинской помощи. **Производитель:** Мерк КГаА, 64293 Дармштадт, Франкфуртерштрассе 250, Германия. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: «Представительство компании Арес Трейдинг С.А.», Российская Федерация, 125445 Москва, ул. Смольная 24Д, офис ООО «Мерк»; тел.: (495)937-33-04, факс: (495) 937-33-05, e-mail: safety@merck.ru.

MerckSerono
Living science, transforming lives

ООО «Мерк»: 125445, Москва, ул.Смольная, 24Д.
Тел.:(495) 937-33-04, факс:(495) 937-33-05; www.merck.ru
Информацию о нежелательных явлениях
также можно направлять по адресу: safety@merck.ru

Компания Merck Serono является подразделением компании Merck

MERCK

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

ERB 64-09-12