



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | № 10

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

СУТЕНТ®: международный стандарт 1-й линии терапии мПКР при благоприятном и промежуточном прогнозе¹⁻⁴

Контроль над заболеванием в 9 случаях из 10⁵⁻⁶

- 87% частота объективного ответа и стабилизации

Увеличение 5-летней выживаемости⁷

- 60,8 мес медиана общей выживаемости в восточно-европейской популяции (исследование расширенного доступа)

Включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)⁸

мПКР — метастатический почечно-клеточный рак

Литература: 1. B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii49–iii56, 2014 doi:10.1093/annonc/mdl259. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, Version 2.2015. NCCN.org. 3. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology, 2015. 4. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Версия 2014. RUSSCO (http://www.rosoncology.ru/standards/RUSSCO/27.pdf). 5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356(2):115–24. 6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009; 27(22):3584–3590. 7. Vidić J, Čičić L, Mardak J, et al. Central and Eastern European Experience with Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Sub-analysis of the Global Expanded-Access Trial. Pathol. Oncol. Res. (2015) 21:775–782. DOI 10.1007/s12253-014-9889-0. 8. ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ на 2015 год. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. № 2782-р. 9. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сутент® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛСР-002516/07 от 31.08.2007. Дата переформирования РУ 05.09.2014)

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сутент®
Регистрационный номер: ЛСР-002516/07
Международное непатентованное название: сунитиниб
Лекарственная форма: капсулы

Состав
1 капсула содержит:
Активное вещество: сунитиниб малат 16,7 мг, 33,4 мг или 66,8 мг, что соответствует 12,5 мг, 25 мг или 50 мг сунитиниба.
Вспомогательные вещества: маннитол (80,0 мг, 39,663 мг и 79,326 мг, соответственно), кроскармеллоза натрия, повидон, магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеин-тирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE04

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к сунитинибу или другим компонентам препарата;
- Тяжелая степень печеночной недостаточности;
- Беременность и период кормления грудью;

- Детский возраст (эффективность и безопасность препарата Сутент® у детей не установлена).

С осторожностью

Сунитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала Q-T в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с соответствующими заболеваниями сердца, (инфаркт миокарда (включая тяжелую/нестабильную стенокардию), коронарное/периферическое шунтирование, симптоматическая застойная сердечная недостаточность), цереброваскулярными осложнениями или транзиторными ишемическими нарушениями, или легочной эмболией, брадикардией или нарушениями электролитного баланса, а также при почечной недостаточности и при легкой и средней степени печеночной недостаточности. Требуется соблюдать осторожность и уменьшить дозу сунитиниба при одновременном приеме мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, которые могут повышать концентрацию сунитиниба в плазме крови, а также при одновременном применении с бисфосфонатами.

Способ применения и дозы

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

может быть уменьшена или увеличена на 12,5 мг и не должна составлять более 75 мг и менее 25 мг. В зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости может потребоваться временное прекращение приема препарата.

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

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

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

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

Побочное действие

Наиболее важными серьезными побочными явлениями, связанными с лечением препаратом Сутент®, являлись: тромбоэмболия легочной артерии, тромбоцитопения, опухолевое кровотечение, фебрильная нейтропения и повышение артериального давления. Наиболее частыми побочными явлениями всех степеней, связанными с лечением препаратом Сутент®, являлись



Открывая возможности

Pfizer Oncology

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

WRUSUTAD15023

Реклама

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №10 (2016) • ГОСПИТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ



ГОСПИТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ



Достоинства ПОЗИЦИИ

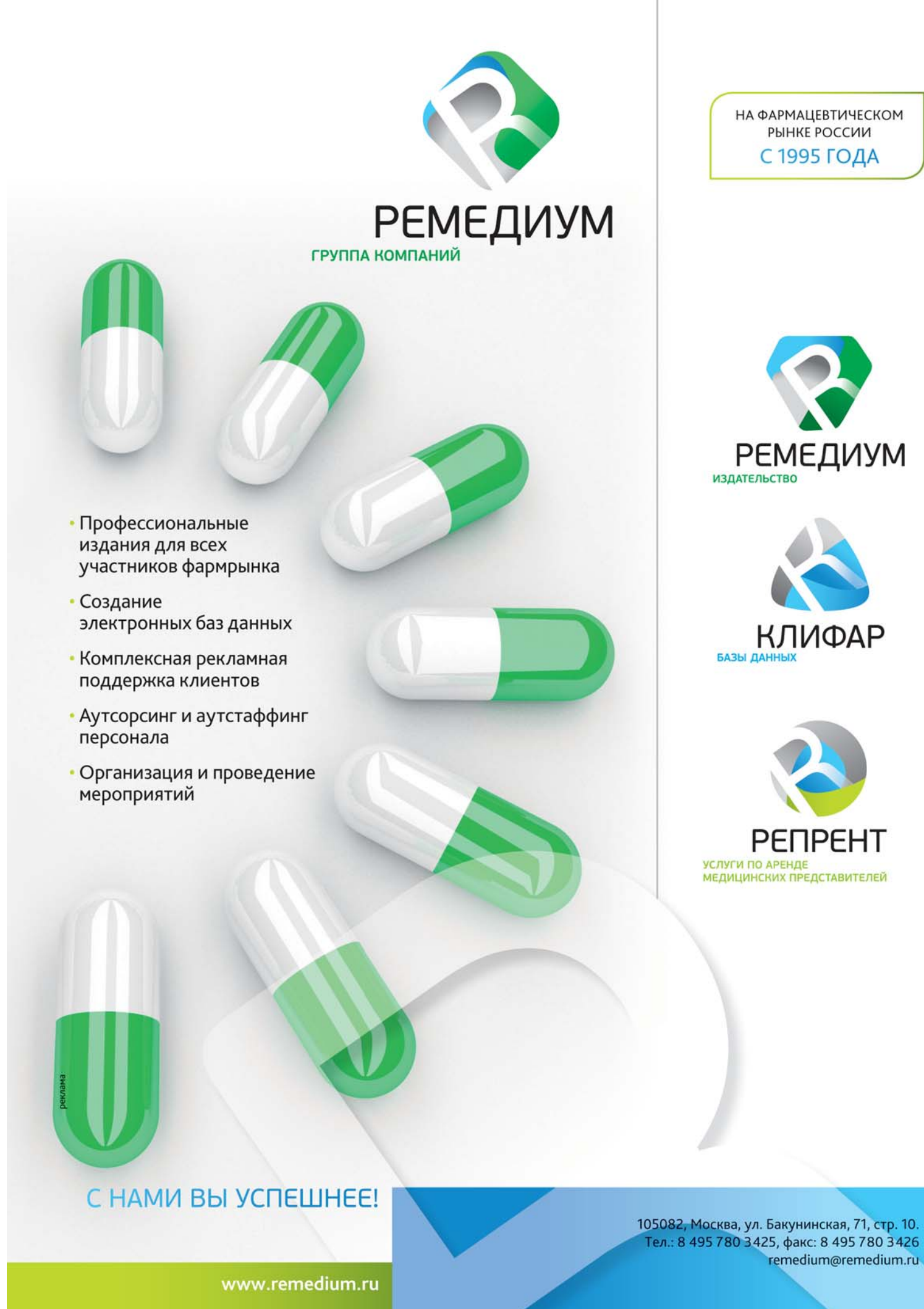
veropharm
Таутакс®
Доцетаксел

- Эффективное противоопухолевое действие
- Доцетаксел рекомендован¹ для химиотерапии наиболее распространенных² злокачественных новообразований³
- Удобная лекарственная форма — без промежуточного разведения



1. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. Моисеенко В.М. М.: Общество онкологов-химиотерапевтов; 2014.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2014.
3. Полный перечень показаний см. инструкции по медицинскому применению препарата Таугатс от 10.11.2014

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Таутаск®. МНН: Доктацел. Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** *Рак молочной железы:* Адьювантная терапия при операбельном раке молочной железы (РМЖ) с пораженным регионарным лимфоузлов в комбинации с доксорубином и циклофосфамидом; операбельный рак молочной железы регионарных лимфоузлов у пациентов, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным междунаrodnым критериям отбора для первичной химиотерапии ранних стадий РМЖ (при наличии одного или более факторов риска развития рецидива); местно распространенный или метастатический рак молочной железы (в комбинации с доксорубином в качестве 1-ой линии терапии или в качестве терапии 2-ой линии); в монотерапии, при неэффективности предшествующего лечения, включающего антрациклины или алкилирующие средства, и в комбинации с капецитабином, если предшествующее лечение включало антрациклины; метастатический рак молочной железы, включая метастазы в костях, при неэффективности предшествующей терапии, включающей гормонотерапию, таргетную терапию, химиотерапию и/или лучевую терапию. *Рак легкого:* Местно распространенный или метастатический рак легкого (в комбинации с цисплатином или карбоплатином) в качестве терапии 1-ой линии или в монотерапии в качестве терапии 2-ой линии при неэффективности химиотерапии, основанной на препаратах платины. **Рак яичников:** Метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-ой линии (доктацел в монотерапии, терапии 2-ой линии). **Рак головы и шеи:** Местно распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (доктацел в комбинации с цисплатином и фторурацилом, индукционная терапия). **Рак предстательной железы:** Метастатический, гормонорезистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизолоном или преднизолоном). **Рак желудка:** Метастатический рак желудка, включая кардинальный отдел, (в комбинации с цисплатином и фторурацилом) в качестве терапии 1-ой линии. **Противопоказания:** Выраженные реакции повышенной чувствительности к компонентам препарата, включая доксорубин, циклофосфамид, цисплатин, фторурацил, капецитабин, или к любому из вспомогательных веществ препарата. **Дозировка:** Дозировка устанавливается индивидуально в зависимости от массы тела, клинической картины заболевания, результатов лабораторных исследований, переносимости препарата и предыдущей терапии. Лечение Таутаском проводится только под наблюдением специалиста, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии, в условиях специализированного стационара. Таутаск® вводится в виде однокурсовой внутривенной инфузии каждые 3 недели. Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости в теле больным (исключая больных раком предстательной железы) до введения препарата Таутаск® необходимо провести премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном внутрь в дозе 16 мг/сут (по 8 мг два раза в день), в течение 3-х дней, за 1 день до введения Таутаск®. У больных раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизолоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг/сут за 12, 3 и 1 час до начала введения Таутаск®. Для снижения риска развития гематологических осложнений рекомендуется проводить профилактику нейтропении, проводимую с использованием факторов роста, например, Г-КСФ. При адьювантной терапии больных с операбельной формой рака молочной железы рекомендуется вводить препарат Таутаск® в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели, в течение 12 циклов. После введения Таутаск® в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели, в течение 12 циклов, при монотерапии или в комбинации с цисплатином, трактованом или метформин рекомендуется доза Таутаск® составляет 100 мг/м² каждые 3 недели. При комбинации с доксорубином или капецитабином Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели. **Немелкоклеточный рак легкого:** Таутаск® вводится при монотерапии и в комбинации с препаратами платины в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели. **Метастатический рак яичников:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Местно распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² с последующей инфузией цисплатина и фторурацила. Этот режим назначают 1 раз в 3 недели и повторяют до 4-х циклов. После курса химиотерапии назначают лучевую терапию. **Метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 недели, в комбинации с преднизолоном. **Рак желудка:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели, в комбинации с цисплатином и фторурацилом. **Рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак легкого:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак яичников:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Местно распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² с последующей инфузией цисплатина и фторурацила. Этот режим назначают 1 раз в 3 недели и повторяют до 4-х циклов. После курса химиотерапии назначают лучевую терапию. **Метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 недели, в комбинации с преднизолоном. **Рак желудка:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели, в комбинации с цисплатином и фторурацилом. **Рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак легкого:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак яичников:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Местно распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² с последующей инфузией цисплатина и фторурацила. Этот режим назначают 1 раз в 3 недели и повторяют до 4-х циклов. После курса химиотерапии назначают лучевую терапию. **Метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 недели, в комбинации с преднизолоном. **Рак желудка:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели, в комбинации с цисплатином и фторурацилом. **Рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак легкого:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак яичников:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Местно распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² с последующей инфузией цисплатина и фторурацила. Этот режим назначают 1 раз в 3 недели и повторяют до 4-х циклов. После курса химиотерапии назначают лучевую терапию. **Метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 недели, в комбинации с преднизолоном. **Рак желудка:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели, в комбинации с цисплатином и фторурацилом. **Рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак легкого:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак яичников:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Местно распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² с последующей инфузией цисплатина и фторурацила. Этот режим назначают 1 раз в 3 недели и повторяют до 4-х циклов. После курса химиотерапии назначают лучевую терапию. **Метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 недели, в комбинации с преднизолоном. **Рак желудка:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели, в комбинации с цисплатином и фторурацилом. **Рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак легкого:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак яичников:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Местно распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² с последующей инфузией цисплатина и фторурацила. Этот режим назначают 1 раз в 3 недели и повторяют до 4-х циклов. После курса химиотерапии назначают лучевую терапию. **Метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 недели, в комбинации с преднизолоном. **Рак желудка:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели, в комбинации с цисплатином и фторурацилом. **Рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак легкого:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак яичников:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Местно распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² с последующей инфузией цисплатина и фторурацила. Этот режим назначают 1 раз в 3 недели и повторяют до 4-х циклов. После курса химиотерапии назначают лучевую терапию. **Метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 недели, в комбинации с преднизолоном. **Рак желудка:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели, в комбинации с цисплатином и фторурацилом. **Рак предстательной железы:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак легкого:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Рак яичников:** Таутаск® вводится в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. **Местно распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи:** Таутаск® вводится в дозе 75 мг/м² с последующей инфузией цисплатина и фторурацила. Этот режим назначают 1 раз в 3 недели и повторяют до 4-х циклов. После курса химиотерапии назначают лучевую терапию. **Мет**





№10 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ ОНКОЛОГИЯ

В.В. БРЕДЕР, В.Ю. КОСЫРЕВ, Н.Е. КУДАШКИН, К.К. ЛАКТИОНОВ
Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации
как социальная и медицинская проблема 10

А.А. ГРИЦКЕВИЧ, С.В. МИШУГИН, А.А. ТЕПЛОВ, И.Г. РУСАКОВ
Клиническая оценка первой линии цитотоксической
терапии таксанами при кастрационно-резистентном
раке предстательной железы 20

Е.В. АРТАМОНОВА
Новые возможности терапии интенсивно-предлеченных
пациентов с метастатическим колоректальным раком. 24

С.В. МИШУГИН, А.А. ГРИЦКЕВИЧ, И.Г. РУСАКОВ
Эволюция изучения и клинического применения
антиандрогенов в лечении распространенного рака
предстательной железы 34

**Л.Ю. ВЛАДИМИРОВА, Н.А. ПОДЗОРОВА, Е.М. НЕПОМНЯЩАЯ,
Е.Ю. ЗЛАТНИК, И.А. НОВИКОВА, Е.П. УЛЬЯНОВА**
Возможности использования фактора некроза опухоли-
тимозин- $\alpha 1$ в неоадьювантной химиотерапии рака
молочной железы. 38

О.А. ГЛАДКОВ, А.В. СНЕГОВОЙ
Применение эритропозина тета в лечении анемии
у онкологических пациентов. 44

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, К.М. НЮШКО, А.С. КАЛПИНСКИЙ
Таргетная терапия у больных метастатическим
раком почки в реальной клинической практике 48

**Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, А.С. ЖАБИНА, А.В. БЕЛЯЕВА, В.А. КЛЮГЕ,
К.В. УСОВА, Д.Х. ЛАТИПОВА, Г.М. ТЕЛЕТАЕВА, А.В. НОВИК,
А.И. СЕМЕНОВА, С.А. ПРОЦЕНКО**
Таргетная терапия НМРЛ с активирующими мутациями
EGFR улучшает качество жизни больных. 56

**К.К. ЛАКТИОНОВ, М.В. ПЕРЕГУДОВА, В.В. БРЕДЕР, Е.В. РЕУТОВА,
Д.А. ПЕРЕГУДОВ, М.С. АРДЗИНБА, П.А. ЧЕРНЕНКО, Д.Т. МАРИНОВ**
Первый клинический опыт применения афатиниба
в России 66

**Г.М. ТЕЛЕТАЕВА, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, А.С. ЖАБИНА,
Д.Х. ЛАТИПОВА, В.В. КЛИМЕНКО, З.С. КОТОВА,
А.И. СЕМЕНОВА, С.А. ПРОЦЕНКО, В.В. СЕМИГЛАЗОВ**
Пероральные формы цитостатиков в лечении
метастатического рака молочной железы.
Роль в клинической практике 74

И.В. САМОЙЛЕНКО, Г.Ю. ХАРКЕВИЧ, Л.В. ДЕМИДОВ
Ипилимумаб в лечении метастатической меланомы 84

■ КАРДИОЛОГИЯ

**Ю.Ф. ОСМОЛОВАЯ, Н.В. РОМАНОВА, И.В. ЖИРОВ,
С.Н. ТЕРЕЩЕНКО**
Эпидемиология и особенности терапии хронической
сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией
предсердий 93

О.В. АВЕРКОВ
Антитромбоцитарные средства при остром коронарном
синдроме: прямое сравнение геморрагической безопасности
блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов тикагрелора
и клопидогрела (по данным исследования PLATO) 98

Е.И. АСТАШКИН, М.Г. ГЛЕЗЕР
Влияние L-карнитина на оксидативный стресс
при сердечно-сосудистых заболеваниях 104

■ ФЛЕБОЛОГИЯ

**И.В. СЧАСТЛИВЦЕВ, К.В. ЛОБАСТОВ, В.Е. БАРИНОВ,
С.Н. ЦАПЛИН, А.В. ВОРОНЦОВА, Л.А. ЛАБЕРКО,
Г.В. РОДОМАН, В.В. БОЯРИНЦЕВ**
Продленная терапия венозного тромбоза оральными
антикоагулянтами. Фокус на безопасность 112

■ ВИЧ

**А.М. ПАНТЕЛЕЕВ, О.В. НИКУЛИНА, М.С. ДРАЧЕВА,
О.В. ПАНТЕЛЕЕВА**
Критерии своевременной диагностики туберкулеза
у пациентов с ВИЧ-инфекцией. 120

■ УРОЛОГИЯ

Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, Е.И. ТУР
Дорипенем в лечении больных с осложненной
урологической инфекцией. 125

**А.Д. КАПРИН, О.И. АПОЛИХИН, Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, А.В. СИВКОВ,
В.В. РОМИХ, А.В. ЗАХАРЧЕНКО, В.В. ПАНТЕЛЕЕВ, Ф.Д. РОМИХ**
Ботулинотерапия в современной урологии. 130

Е.И. КАРПОВ
Лечение гиперактивного мочевого пузыря:
расширяем горизонты. 140

■ ХИРУРГИЯ

С.С. КОПЁНКИН
Предупреждение венозных тромбозомболических осложнений
при травмах опорно-двигательного аппарата 143

В.Н. ОБОЛЕНСКИЙ
Современные методы лечения хронических ран 148

■ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Л.А. РУЯТКИНА, Е.С. ПОЛТОРАЦКАЯ, И.А. ПАХОМОВ,
Д.С. РУЯТКИН, Л.А. ЩЕПАНКЕВИЧ, М.А. ПЕРВУНИНСКАЯ**
Электронейромиография в диагностике ранних стадий
диабетической нейропатии – приглашение к дискуссии
эндокринологов, неврологов, электрофизиологов. 156

■ ПРАКТИКА

**П.О. БОГОМОЛОВ, А.О. БУЕВЕРОВ, О.В. УВАРОВА,
М.В. МАЦИЕВИЧ**
Латентная печеночная энцефалопатия у пациентов
с минимальным фиброзом печени 164

■ ДИССЕРТАНТ

**А.Н. ЖАКОТ, Д.В. СОКОЛОВ, С.Д. МИТРОХИН,
В.В. ШЕВЦОВ, В.В. СОКОЛОВ, Б.С. ЛЕНСКИЙ, А.Н. МАХСОН**
Влияние технологии забора материала на результаты
бактериологического исследования у больных со
злокачественными опухолями легких. 168

Т.А. АЗОВСКОВА, Н.Е. ЛАВРЕНТЬЕВА
Изменение иммунного гомеостаза при воздействии
производственной вибрации 174



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: В.И. СТАРОДУБОВ, д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилеская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последиplomного образования

Шестакова М.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.Б., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Редакционная коллегия: Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Номер подписан в печать 26 августа 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

Автор обложки: Владимир Цеслер©

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Глубокоуважаемые коллеги!

Вашему вниманию предлагается очередной выпуск журнала «Медицинский совет», посвященный проблемам онкологии и госпитальной терапии.

Онкологические заболевания – одна из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. В Российской Федерации, как и в большинстве развитых стран, отмечается тенденция к неуклонному росту заболеваемости злокачественными новообразованиями. В структуре смертности онкозаболевания занимают второе место после сердечно-сосудистой патологии. Поэтому вопросы первичной и вторичной профилактики, диагностики, лечения и реабилитации онкологических больных являются приоритетными как для медицинского сообщества, так и общества в целом.

За последние годы в борьбе со злокачественными опухолями достигнут серьезный прогресс. Мировые тенденции развития онкологии во многом обусловлены современными биотехнологическими возможностями получения препаратов, способных воздействовать на процессы роста, дифференцировки и апоптоза опухолевых клеток. Однако успех в лечении онкозаболеваний связан не только с бурным развитием медицинской науки, но и с ростом осведомленности населения о ранних симптомах рака, внедрением скрининговых программ, а также улучшением уровня оказания специализированной онкологической помощи.

Материалы, представленные в этом выпуске, отражают основные тенденции в развитии онкологии в настоящее время. Стоит отметить работу доктора медицинских наук Е.В. Артамоновой, в которой обсуждаются современные возможности лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком с нерезектабельными метастазами. До недавнего времени не существовало эффективного лечения при прогрессировании заболевания после 1-й и 2-й линии терапии. Сегодня, благодаря разработке мультидисциплинарных подходов и появлению новых таргетных препаратов, появилась возможность существенно увеличить продолжительность жизни таких больных при сохранении ее качества.

Безусловно, заслуживает внимания статья доктора медицинских наук, профессора Л.В. Демидова с соавторами, посвященная одному из наиболее перспективных направлений онкологии – иммунотерапии метастатической меланомы. Мы надеемся, что читателей заинтересует и целый ряд других публикаций настоящего выпуска.

В заключение хочется подчеркнуть, что успехи в лечении заболеваний любой этиологии и снижении уровня смертности в значительной мере определяются тем, насколько быстро достижения медицинской науки реализуются в клинической практике и используются на благо пациентов.

Владимир Иванович Стародубов,
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: 50 НА 50

Результаты масштабных исследований, представленных на конференции Американской ассоциации исследований рака (AACR), свидетельствуют, что около половины пациенток с начальными стадиями рака молочной железы (РМЖ) могут обойтись без химиотерапии после удаления первичной опухоли.

В клинических исследованиях эффективности диагностического теста MammaPrint в оценке риска развития рецидивов РМЖ приняли участие 6,7 тыс. женщин в 111 медицинских центрах девяти стран. Согласно полученным данным, пятилетняя выживаемость пациенток, отказавшихся от химиотерапии на основе результатов MammaPrint, составила 95%, что аналогично показателю выживаемости после химиотерапии. При этом частота назначения химиотерапии после удаления первичной опухоли, благодаря использованию MammaPrint, уменьшилась на 46%.

Диагностический тест MammaPrint прогнозирует вероятность метастазирования по анализу экспрессии 70 генов. Технология MammaPrint существует на рынке США с 2007 г., однако до настоящего времени тест не нашел широкого применения в клинической практике из-за отсутствия результатов масштабных клинических исследований.



ПИОГЛИТАЗОН ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Использование пиоглитазона при сахарном диабете (СД) ассоциировано с повышенным риском развития рака мочевого пузыря. Таковы результаты крупного исследования, опубликованного в British Medical Journal.

В рамках работы были изучены медицинские карты 146 806 пациентов, проходивших лечение СД 2-го типа с января 2000 г. по июль 2013 г. Согласно собранным данным, терапия пиоглитазоном повышала риск развития рака мочевого пузыря на 63% (121 на 100 тыс. человеко-лет по сравнению с 89 на 100 тыс. человеко-лет). Вероятность развития онкологического заболевания была связана также с продолжительностью терапии и дозировкой препарата. При этом исследователи подчеркивают, что подобной ассоциации не было выявлено при лечении СД росиглитазоном. Следовательно, риск развития рака связан именно с конкретным препаратом, а не со всем классом лекарственных средств. Авторы отмечают, что, хотя абсолютная вероятность развития рака на фоне пиоглитазона является низкой, врачам следует быть более осторожными при выборе терапии СД 2-го типа.

НОВЫЙ УСКОРИТЕЛЬ ПОРАЖАЕТ ДО 99% ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

В Институте ядерной физики СО РАН прошел успешные испытания ускоритель источника нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ). Прибор был разработан новосибирскими учеными и уже признан наиболее перспективным среди подобных устройств, которые создаются в других странах. Всего в мире на данный момент существует четыре ускорителя, способных генерировать нейтроны нужных параметров. Действие ускорителя испытывали на культурах глиобластомы и глиомы – эти формы опухолей головного мозга труднее всего поддаются лечению, оптимальным способом терапии для них является облучение. В ходе эксперимента было уничтожено до 99% опухолевых клеток, при этом исследователям удалось подобрать такой режим излучения, при котором опухолевые клетки погибали, а здоровые не повреждались. Разработчики надеются, что уже в следующем году методика будет испытана на пациентах.

ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ НА РАННИХ СТАДИЯХ РАСТЕТ

За последние три года выявляемость онкологических заболеваний на ранних стадиях в РФ выросла на 8%. Об этом на форуме «Здоровье людей – основа успешного развития России» сообщил министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова. Фактором, который повлиял на ситуацию с ранней диагностикой рака, стала диспансеризация населения, подчеркнула министр. В настоящее время до 70% злокачественных опухолей диагностируется на первой-второй стадии. Благодаря раннему выявлению на 14% снизилась летальность от онкозаболеваний, а пятилетняя выживаемость пациентов увеличилась на 3%.



ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ ОТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Результаты исследования, проведенного сотрудниками Университета Умео (Umeå University), Швеция, совместно с коллегами из Норвегии и Дании, показали, что местная лучевая терапия в сочетании с гормональным лечением антиандрогенами уменьшает вероятность смерти от рака простаты в течение 15 лет после установления диагноза по сравнению с терапией только гормонами. Исследование проводилось в рамках работы Скандинавской группы по борьбе с раком простаты (Scandinavian Prostate Cancer Group – SPCG) и Шведской ассоциации урологов-онкологов (Swedish Association for Urological Oncology – SFUO). В 2009 г. группа опубликовала первые результаты своих исследований в журнале Lancet, что способствовало изменению подходов к лечению рака простаты у пожилых пациентов.

Исследователи изучили данные 875 пациентов, получавших лечение по поводу местно-распространенного или агрессивного рака простаты в 1996–2002 гг. Впоследствии этих пациентов наблюдали в течение нескольких лет. В ходе работы сравнивались результаты традиционной для скандинавских стран схемы гормонального лечения антиандрогенами и комбинированного лечения с добавлением лучевой терапии. Оказалось, что через 15 лет после установления диагноза рака простаты риск смерти наполовину снижался у 17–34% пациентов, получавших комбинированную терапию.

«После публикации работы в журнале Lancet в 2009 г. отношение врачей к лучевой терапии пациентов пожилого возраста с распространенным раком предстательной железы изменилось. Наше последнее исследование подтверждает, что дополнительное применение лучевой терапии способно помогать пациентам, ранее считавшимся неизлечимыми», – отмечает руководитель исследования Андерс Видмарк (Anders Widmark).



ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению
с варфарином²

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений*

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности*

ЭЛИКВИС®
аликсабан

Торговое название: Эликвис®. **МНН:** аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** • Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; • Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. • Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к любому компоненту препарата; • Клинические нарушения в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; • Тяжелые нарушения функции печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; • Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; • Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); • Беременность (данные о применении препарата отсутствуют); • Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); • Одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; • Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки. При наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013 ЛП-001475 от 03.02.2012. **Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®** ЛП-002007, ЛП-001475 от 22.12.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.¹

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компании Пфайзер. 1. Эликвис® (аликсабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 22.12.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

* Статистически значимо по сравнению с варфарином.



ООО «Пфайзер». Россия 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300

WUJELQMO15188



ХІІІ РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

ХІІІ РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

27–28 октября 2016 г.

Гостиница Холидей Инн Сокольники
Москва, Русаковская улица, д. 24

Глубокоуважаемые коллеги!

От имени Российского общества онкогематологов, Европейской гематологической ассоциации и лично проф. И.В. Поддубной мы рады пригласить Вас принять участие в **ХІІІ Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы»**, которая состоится **27–28 октября 2016 г. в Москве.**

В рамках конференции планируются выступления крупнейших отечественных и зарубежных специалистов в области диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, посвященные наиболее актуальным вопросам этого раздела онкогематологии, а также самым значимым событиям в области лечения лимфом, хронического лимфолейкоза и множественной миеломы, произошедшим в 2015–2016 гг.

Тезисы для постеров вы можете присылать до 1 сентября 2016 г. Тезисы должны быть представлены в виде текстовой аннотации длиной до 2500 знаков с пробелами.

Постеры будут оцениваться экспертной комиссией, авторам лучших постеров будет предоставлена возможность выступить с сообщением в рамках соответствующей сессии конференции.

Обязательная бесплатная регистрация на конференцию и подача аннотаций постеров доступны на сайте www.conferenceml.com с 1 апреля по 1 сентября 2016 г.

Организация конференции возложена на компанию TS Oncology. С любыми вопросами, связанными с конференцией, вы можете обращаться по адресу lymphoma@tsoncology.com.

До встречи на конференции!

Новое в лечении рака щитовидной железы

В июне этого года японская фармацевтическая компания «Эйсай» объявила о выходе на российский рынок ленватиниба – инновационного таргетного препарата для лечения рака щитовидной железы. В преддверии II онкологического форума «Белые ночи», прошедшего в Санкт-Петербурге 22–24 июня 2016 г., состоялась пресс-конференция, посвященная этому событию.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – самое распространенное заболевание среди злокачественных новообразований эндокринной системы. За последние 20 лет заболеваемость РЩЖ в мире выросла почти в 2 раза. В России 2014 г. зарегистрировано 10 358 новых случаев РЩЖ, среди них – 8 490 больных с дифференцированными формами.

В большинстве случаев дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) хорошо поддается лечению. Оно включает в себя хирургическое вмешательство и терапию радиоактивным йодом (РЙТ). Однако почти 50% больных не излечиваются после радиойодтерапии, а у 5–15% опухоль становится резистентной к РЙТ, что резко ухудшает прогноз заболевания. Средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет 2,5–3,5 года.



С.О. Подвязников

Сергей Олегович Подвязников, д.м.н., профессор кафедры онкологии Российской медицинской академии постдипломного образования Министерства здравоохранения РФ, вице-президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, отмечает: «В отличие от большинства других опухолей прогноз при раке щитовидной железы в основном благоприятный. Но особую тревогу вызывают пациенты, у которых опухоль является нерезектабельной или рефрактерной к воздействию йода. До недавне-

го времени эффективных методов лечения таких больных не было, показатель их 10-летней выживаемости составлял всего 10%. Это очень тяжелая группа больных, которые страдают различными патологиями, и нам приходится думать, как им помочь. В настоящее время есть только один выход – системная терапия. Но это не химиотерапия цитостатиками, ибо, как показала практика, они малоэффективны и вызывают очень большое число побочных эффектов. Говоря о современной системной терапии, мы имеем в виду таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы».

Стандартная химиотерапия для больных, рефрактерных к РЙТ, не рекомендована из-за низкой эффективности и высокой токсичности. Единственным разрешенным для системного противоопухолевого лечения цитостатиком на сегодняшний день является доксорубин и схемы полихимиотерапии на его основе. Однако частота объективного ответа на терапию доксорубином не превышает 16%, при этом эффект непродолжителен, а лечение сопровождается очень высокой токсичностью. Поэтому чрезвычайно важным направлением в лечении ДРЩЖ является использование таргетных препаратов. Появление новых мультикиназных ингибиторов с различными механизмами действия, позволяющих индивидуализировать терапию, значительно повышает шансы пациентов на излечение или длительную ремиссию.

Ленватиниб – первый пероральный мультитаргетный препарат, который позволяет добиться полной регрессии опухоли. Он одновременно подавляет активность тирозинкиназ рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR 1–4), фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR 1–3), тромбоцитарного фактора роста (PDGFRα), RET, KIT. Препарат характеризуется выраженной селективностью и обладает новым механизмом связывания с данными мишенями (V типа), что отличает его от других ингибиторов тирозинкиназ. В России ленватиниб был зарегистрирован в конце 2015 г. на основании результатов крупного международного исследования SELECT, в котором было достигнуто значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне терапии ленватинибом у пациентов, рефрактерных к радиойодтерапии (медиана ВБП 18,3 мес. против 3,6 мес. в группе плацебо).

Павел Олегович Румянцев, д.м.н., заместитель директора ФГБУ ЭНЦ по инновационному развитию, заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, считает, что препарат обладает фантастическим спектром лечебной эффективности. «Появление в арсенале врачей ленватиниба, нового таргетного препарата, который одновременно подавляет активность тирозинкиназ рецепторов фактора роста фибробластов, фактора роста эндотелия сосудов, тромбоцитарного фактора роста, – это отличная новость для пациентов с тяжелыми, резистентными к лечению радиоактивным йодом формами рака щитовидной железы. Согласно данным исследований, проведенных в т. ч. в России, использование препарата позволит значительно повысить показатели выживаемости. Теперь самое главное – не упустить таких пациентов, вовремя выявить неэффективность классического подхода к лечению. Это возможно сделать, обеспечив слаженное ведение пациента со стороны специалистов разных направлений. Эндокринолог и онколог, хирург и радиолог, радиолог и химиотерапевт должны работать вместе, в одной связке».

В соответствии с международными клиническими рекомендациями NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2015 г., ленватиниб является препаратом выбора для лечения прогрессирующего радиойод-резистентного ДРЩЖ и в настоящее время доступен для пациентов в России.



П.О. Румянцев



КОНТРОЛИРОВАТЬ ИНСУЛИН У БЕРЕМЕННЫХ С ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА ПОМОЖЕТ ПЛАНШЕТ

В Великобритании впервые провели испытания «искусственной поджелудочной железы», которая автоматически регулирует уровень глюкозы в крови, на беременных женщинах. Все 16 участниц по итогам использования гаджета родили здоровых детей. Ученые из Кембриджского университета (Cambridge University) заявили, что необходимо будет провести испытания на большем количестве людей, но, возможно, устройства будут доступны уже через два года.

При беременности сахарный диабет 1-го типа может вызвать различные осложнения – от преждевременных родов до смерти плода. Плод погибает во время беременности менее чем в 2% случаев, но этот процент в 5 раз выше, чем у здоровых матерей. Женщинам приходится постоянно контролировать уровень сахара, вводя себе инсулин несколько раз в день. «Искусственная поджелудочная железа» решает эту проблему, упрощая им жизнь. Ученые нашли способ объединить два стандартных устройства – монитор глюкозы и инсулиновую помпу – в одно, которое управляется с планшетного компьютера или смартфона. Под кожу живота вживляется специальный датчик, который постоянно измеряет уровень сахара и отправляет их компьютеру. Тот рассчитывает необходимое количество инсулина и дает соответствующую команду небольшому аппарату, который нужно носить на поясе. Аппарат, в свою очередь, отправляет «заказ» в кровь. Исследователи подчитали, что женщины, носившие устройство во время беременности, контролировали свой уровень глюкозы на 25% лучше.



НОВАЯ ЕДИНАЯ СИСТЕМА ДИАГНОСТИКИ ПОЗВОЛИТ ВРАЧАМ ОПЕРАТИВНО ПРИНИМАТЬ РЕШЕНИЕ О НАЗНАЧЕНИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Иммунная система постоянно выявляет и уничтожает раковые клетки. Однако порой злокачественные клетки вырабатывают белки – PD-L1, что позволяет им быть «невидимыми» для иммунитета, из-за чего стандартное лечение не помогает. Иммуноterapia внесла новую парадигму в терапию онкологических заболеваний – некоторые препараты, заставляющие иммунную систему снова «увидеть» опухоль и атаковать ее, уже появились в России вслед за регистрацией во всем мире.

Однако в этом случае необходимо точно определить категорию пациентов, которым подойдет эта терапия. Онкоиммунологические препараты эффективны только у определенной категории больных (20–30%), поэтому на первое место выходит проблема точной диагностики перед началом лечения. С этой целью Российское общество клинических онкологов, Российское общество патологоанатомов при поддержке фармкомпаний-разработчиков развивают программу молекулярно-генетического тестирования для создания общенациональных рекомендаций по диагностике онкологических заболеваний. «Чем раньше и точнее проведена диагностика, тем точнее мы можем подобрать терапию. Следовательно, лечение будет эффективнее: мы назначим пациенту только необходимые ему препараты – вот что означает принцип персонализированной терапии», – отмечает Сергей Тюлядин, председатель Российского общества клинической онкологии.



У ДЕПРЕССИИ И СУИЦИДАЛЬНОГО НАСТРОЕНИЯ МОГУТ БЫТЬ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ

Люди, которые проходили стационарное лечение из-за тяжелых инфекционных заболеваний, могут иметь повышенную склонность к суициду, и ученые предполагают, что для этого могут быть биологические причины. В Дании провели исследование среди 7 млн человек и выяснили, что у пациентов, лечившихся в больницах, шанс умереть от суицида выше на 42%, чем у тех, у кого не было такого опыта. При этом больше всего рисковали больные с ВИЧ и инфекционными гепатитами – примерно в два раза больше, чем остальные пациенты. Исследовательская группа из Университета Пенсильвании (University of Pennsylvania) опросила 180 пациентов, страдавших серьезными заболеваниями. Им было предложен список из 10 различных состояний, среди которых необходимость пользоваться аппаратом ИВЛ или, например, передвижение на инвалидной коляске. Всем участникам опроса нужно было оценить, что страшнее: столкнуться с одним из таких состояний либо умереть. Каждое состояние предлагалось оценить по пятибалльной шкале. Все участники исследования были старше 60 лет и страдали тяжелыми заболеваниями, например распространенной формой рака.

Несмотря на то что прямой причинно-следственной связи научная группа не нашла, авторы исследования при поддержке некоторых экспертов предполагают, что такая разница обусловлена не только психологическим состоянием из-за тяжелой болезни. Возможно, инфекции могут влиять на суицидальные настроения напрямую – провоцируя воспаление в области головного мозга. Причиной депрессии может стать воспалительный процесс. Это подтверждают исследования и на животных, и на людях, например, при применении интерферона, действие которого связано с активацией воспалительного процесса для получения иммунного ответа организма, вероятность наступления депрессии составляет 45%. То, что риск суицида и развития депрессии может быть вызван воспалением, подтверждено на большой выборке. Данные по всем 7 млн участников исследования были записаны в Национальном регистре. Информация собиралась с 1980 по 2011 г., за этот период 800 тыс. человек (около 11%) были госпитализированы с инфекционными заболеваниями легких, крови, кожи, пищеварительной системы, а также гепатитом и ВИЧ. За 32 года умерло 32 700 человек, четверть из них входила в указанные выше 800 тыс. Анализируя данные дальше, исследователи обнаружили, что чем чаще человек попадал в больницу с инфекцией, тем больше была вероятность суицида, единственным исключением были инфекционные заболевания при беременности.

Если существование причинно-следственных связей будет доказано, то появится возможность работать с депрессией и суицидом намного раньше, т. е. будет выявлена одна из групп риска. Пока, по мнению ученых, около 10% всех самоубийств обусловлены именно инфекционными заболеваниями.



КЕТОРОЛ® – препарат выбора в терапии острой боли

Кеторолак (Кеторол®) – один из наиболее эффективных НПВП с выраженным анальгезирующим эффектом [1]. Доказано, что по силе анальгетической активности он не только превосходит большинство традиционных НПВП, таких как диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и метамизол натрия, но и сравним с наркотическими анальгетиками [1]. Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не обладает седативными и анксиолитическими свойствами, не подавляет активность дыхательного центра, не вызывает эйфории, лекарственной зависимости и спазма гладкой мускулатуры внутренних органов [1]. Важное преимущество препарата Кеторол® – лучшие фармакокинетические параметры по сравнению со многими традиционными НПВП [3]. При приеме внутрь кеторолак быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ, биодоступность при приеме *per os* достигает 80–100% [1]. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–50 мин после приема внутрь, после в/м введения – через 12 мин [1]. Результаты многочисленных зарубежных и отечественных исследований позволяют рассматривать кеторолак в качестве препарата выбора в группе ненаркотических анальгетиков [2].

Одна из наиболее широких сфер применения кеторолака – хирургическая практика: препарат отлично зарекомендовал себя при лечении выраженной острой боли различной этиологии (при монотерапии или комбинированной анальгетической терапии) в послеоперационном периоде или после серьезных травм [4–6]. Кеторол® хорошо сочетается с наркотическими анальгетиками, что позволяет существенно уменьшить дозу опиоидов и снизить риск их побочных эффектов [5]. Сравнительный анализ эффективности и безопасности кеторолака, диклофенака и кетопрофена показал, что при соблюдении режима дозирования и длительности курса терапии кеторолаком риск развития побочных реакций сопоставим с риском развития побочных реакций кетопрофена и диклофенака [1]. При этом исследование сравнительной эффективности различных анальгетиков показало, что применение кеторолака (30 мг внутривенно) у послеоперационных больных снижало потребность в дополнительном назначении наркотических анальгетиков больше, чем использование диклофенака или кетопрофена [7].

В течение длительного времени Кеторол® успешно используется в ортопедии, урологии, гинекологии, абдоминальной хирургии, и в литературе постоянно появляются новые подтверждения эффективности препарата в рамках этих дисциплин [6]. В многоцентровом исследовании была продемонстрирована значительная эффектив-

ность кеторолака по сравнению с плацебо и существенное снижение использования опиоидных анальгетиков для пациентов с острой умеренной и сильной болью после брюшной или тазовой хирургии [6]. Применение кеторолака в раннем послеоперационном периоде у пациентов с гонартрозом позволяет быстрее купировать болевой синдром, избежать развития послеоперационных синовитов, сократить сроки реабилитации [6]. При раннем назначении кеторолака у пациентов с переломами ребер снижается вероятность развития пневмонии [6]. В ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, кеторолак в дозе 30 мг значительно снижает частоту развития боли в верхней половине грудной клетки и лопатке [6].

Таким образом, терапевтический потенциал препарата Кеторол® доказан для всех областей ургентной анальгезии, он имеет многолетний положительный опыт применения в стационарах хирургического, травматологического, онкологического, неврологического, терапевтического, стоматологического и других профилей, а также в амбулаторно-поликлинической практике и в практике скорой помощи [6]. Наличие в арсенале врача-хирурга препарата Кеторол® позволяет проводить эффективную терапию боли на всех этапах хирургического лечения [7]

Использование кеторолака как в многопрофильных стационарах, так и в амбулаторно-поликлинической, скорой помощи неврологической практике оправданно с позиций доказательной медицины, а наличие различных лекарственных форм препарата Кеторол® (таблетки, раствор для парентерального введения, гель для наружного применения) определяет удобство его применения для пациента и лечащего врача [1, 2].



ЛИТЕРАТУРА

1. Куташов В.А., Сахаров И.Е. Клиническая эффективность и безопасность кеторолака в терапии болевого синдрома в неврологической практике. *РМЖ*, 2014, 16: 1173–1177.
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Акимов М.А. Выбор анальгетика на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе внимания – кеторолак. *Consilium medicum*, 2014, 16(2): 84–89.
3. Верткин А.Л., Носова А.В., Алисов В.А., Заиченко Д.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. *Consilium medicum*, 2013, 15(8): 63–67.
4. Рябоконь И.В., Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В. Кеторол® в лечении болевых синдромов (обзор). *РМЖ*, 2013, 30: 1600–1602.
5. Каратеев А.Е. Кеторолак в клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2011, 4: 81–89.
6. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Выбор анальгетика в хирургической практике: внимание на кеторолак. *Consilium medicum. Хирургия*, 2014, 2: 51–54.
7. Зубеев П.С., Кудыкин М.Н. Обезболивание в послеоперационном периоде. *РМЖ*, 2013, 15: 808–809.

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАК СОЦИАЛЬНАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА

Распространенность факторов риска развития ГЦР в российской популяции свидетельствует о значительном потенциале роста заболеваемости. В отсутствие действующих скрининговых программ в РФ в группах риска и поздней диагностики смертность от рака печени существенно превышает растущую заболеваемость. Система онкологической помощи РФ большим ГЦР находится на раннем этапе развития и представлена несколькими клиническими центрами Москвы, Санкт-Петербурга, отдельных регионов. В отсутствие утвержденных стандартов диагностики и лечения ГЦР выполняется в основном только хирургическое лечение ранних стадий; некоторые клиники имеют опыт интервенционно-радиологических вмешательств при местно-распространенном процессе, проводят лекарственную терапию. Быстрое и значимое уменьшение смертности возможно при широком внедрении в диагностику и лечение ГЦР мультидисциплинарного подхода на основе активного внутри- и межклинического сотрудничества разных специалистов: хирургов, трансплантологов, интервенционных радиологов, химиотерапевтов, гепатологов, диагностов на всех стадиях развития опухолевого процесса.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, группы риска, классификация BCLC, трансплантация, сорафениб, мультидисциплинарный подход.

V.V. BREDER, PhD medicine, V.Y. KOSYREV, MD, N.E. KUDASHKIN, PhD in medicine, K.K. LAKTIONOV, MD
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, MH RF
HEPATOCELLULAR CARCINOMA AS A SOCIAL AND MEDICAL PROBLEM IN THE RUSSIAN FEDERATION

The prevalence of risk factors for HCC in the Russian population is reflected in a significant potential growth in morbidity. In the absence of active screening programs in the Russian Federation, mortality from liver cancer in risk groups and late diagnosis groups significantly exceeds the growing morbidity. Cancer care for HCC patients in the Russian Federation is at an early stage of development and is represented by several clinical centers in Moscow, St. Petersburg, and several regions. In the absence of approved standards for diagnosis and treatment of HCC, surgical treatment of early stage diseases is primarily carried out; some clinics have experience of interventional radiology procedures for the locally advanced process and pharmaceutical therapy. Fast and significant reduction in mortality is possible with an overall introduction of a multidisciplinary approach in the diagnosis and treatment of HCC, based on extensive intra- and inter-hospital cooperation between different specialists – surgeons, transplantologists, interventional radiologists, chemotherapists, hepatologists, diagnosticians at all stages of the development of cancer.

Keywords: hepatocellular carcinoma, risk, BCLC classification, transplantation, sorafenib, a multidisciplinary approach.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР, гепатоцеллюлярная карцинома – ГЦК, или печеночно-клеточный рак) – наиболее часто встречаемая опухолевая патология печени (>85%) агрессивного течения с неблагоприятным прогнозом – 5-летняя выживаемость не превышает 15% [1]. В мире ГЦР занимает 2-е место среди причин онкологической смертности – около 746 тыс. больных умерли в 2012 г. [2, 3]. Заболеваемость существенно выше (150–500 на 100 тыс. населения) в странах Азии и центральной Африки с низким уровнем жизни, где отмечается значимая корреляция с заболеваемостью хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ-В) [2].

Российская Федерация может быть отнесена к странам со средней заболеваемостью ГЦР – 4–5 на 100 тыс. населения; это 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди причин смерти. Ежегодно в РФ регистрируется более 6 тыс. новых случаев заболевания ГЦР [4], чаще всего уже в распространенной стадии, не подлежащей специальному лечению. Удельный вес

ранних (I и II) стадий не превышает 10%, около 58% случаев выявляется уже в IV стадии заболевания [5]. При этом удельный вес морфологически верифицированного диагноза «рак печени» составил 48,9–56,4% [4, 5].

Умерли в 2012 г. от рака печени (без уточнения: гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный) 8 645 человек, при этом прирост смертности с 2007 по 2012 г. составил 5,1 и 8,1% у мужчин и женщин соответственно [4]. Обращает внимание существенное (>37%) превышение числа умерших над количеством впервые выявленных случаев заболевания, смертность от рака печени значительно превышает заболеваемость в 60 регионах России, возможно, это объясняется ошибками трактовки посмертных находок: печень часто поражается метастазами из других органов [5].

Значительная доля посмертного диагностирования отражает крайне неблагоприятную ситуацию с поздним выявлением рака печени, 66–80% больных с впервые установленным заболеванием умирают в течение 1 года.

Показатель «Летальность на первом году с момента установления диагноза» по РФ в 2014 г. составил 70,4% [5].

Отмечается очень большой разброс в показателе смертности от рака печени по регионам РФ. Наиболее высокая смертность от рака печени в республиках Саха (16,5 на 100 тыс. мужчин и 8,2 на 100 тыс. женщин) и Тыва (12,1 и 6,3 соответственно), Магаданской области (10,9 и 6,1); если самая высокая смертность от рака печени (среди мужчин) – в Чукотском автономном округе – 21,6 на 100 тыс. населения, то в Липецкой области соответствующий показатель в 13,6 раз ниже [4].

ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЦР В РФ

Хорошо известны группы риска развития ГЦР: большие циррозом печени любой этиологии, хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом, гемохроматозом [6]. Все большее значение в риске развития опухолевой патологии печени приобретает сахарный диабет и ожирение. В большинстве развитых стран приняты государственные программы скрининга ГЦР в большинстве упомянутых групп риска: активный поиск ведется среди больных циррозом печени, хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ-В), хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ-С) в сочетании с выраженным фиброзом печени ($\geq F3$) [7]. Отсутствие в РФ подобных программ активного выявления ГЦР в известных группах риска неизбежно приводит к поздней диагностике рака – в 2012 г. 3,7% случаев ГЦР выявлены при профилактических осмотрах [4].

В США, как и в РФ, печеночно-клеточный рак встречается нечасто: заболеваемость – 5,9 на 100 тыс. населения, смертность – 4,3 на 100 тыс. Заболеваемость ГЦР с 2000 по 2012 г. ежегодно возрастала на 3,64%, расчетный прогноз заболеваемости ГЦР (2013–2030 гг.) прогнозирует 2,78% ежегодного прироста числа новых случаев болезни [8].

Многими авторами отмечается изменение структуры групп риска развития рака печени. Эффективная противовирусная терапия ХВГ-В и ХВГ-С, профилактическая вакцинация ХВГ-В уменьшают число вирус-ассоциированного ГЦР, но нарастающая эпидемия ожирения и сахарного диабета, в частности в США, уже вывели метаболические факторы риска ГЦР на 1-е место – 36,6% случаев ГЦР ассоциируются с ожирением/диабетом [9].

Можно лишь догадываться, какой будет структура факторов риска и заболеваемость ГЦР в РФ в ближайшие годы. В основе гепатоканцерогенеза, как правило, лежит хроническое воспаление – гепатит, существующий многие годы и даже десятилетия. По данным анализа факторов риска среди 380 больных ГЦР, наблюдавшихся в РОНЦ в 2007–2015 гг., 1-е и 2-е место занимают ХВГ-С (30%) и ХВГ-В (27,6%) соответственно, на 3-м месте (17,4%) – заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом (ожирение/диабет/гипертоническая болезнь/атеросклероз) и только на 4-м месте – алкогольного генеза (8,7%) [10].

В РФ за последнее десятилетие заболеваемость ХВГ выросла более чем в 2,2 раза: с 23,6 (в 1999 г.) до 52,2 на 100 тыс. населения (в 2012 г.). При этом рост заболевае-

мости ХВГ обусловлен главным образом почти трехкратным увеличением заболеваемости ХВГ-С: с уровня в 12,9 на 100 тыс. населения (в 1999 г.) до 36,1 на 100 тыс. населения (в 2012 г.). При этом за указанный период заболеваемость ХВГ-В увеличилась только в 1,4 раза: с 8,9 до 12,6 на 100 тыс. населения, что обусловлено целенаправленной работой по иммунопрофилактике этой инфекции. Значительно утяжеляется течение гепатита В в сочетании с дельта-агентом (гепатит D), который, по данным субъектов РФ, выявляется в 0,2–0,3% случаев от общего количества острых и хронических форм гепатита В [11]. По данным формы 2 федерального государственного статистического наблюдения, наиболее высокие показатели заболеваемости ХВГ (по совокупности), превышающие в 2 раза и более средние уровни по Российской Федерации, зарегистрированы в Санкт-Петербурге (184,1 на 100 тыс.), Липецкой (103,6 на 100 тыс.), Новосибирской областях (112,8 на 100 тыс.), Ямало-Ненецком автономном округе (154,5 на 100 тыс.), в Сахалинской области (150 на 100 тыс.) и в Камчатском крае (203,2 на 100 тыс.). По результатам анализа в субъектах РФ имеются значительные различия в организации учета и наблюдения больных хроническими формами вирусных гепатитов, отмечается недостаточный уровень их лабораторного обследования и охвата противовирусным лечением. Так, по данным органов исполнительной власти в области охраны здоровья граждан 74 субъектов РФ, только в 38 субъектах проводится учет больных ХВГ с помощью регистров, при этом в 3 субъектах учитываются только пациенты, находящиеся на противовирусной терапии, а в 5 субъектах ведение регистра осуществляется не на всей территории. При анализе факторов риска ГЦР больных, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, среди больных печеночно-клеточным раком диагноз хронического вирусного гепатита В или С в 9,5% случаев был установлен одновременно с ГЦР [10].

Метаболический синдром – это патофизиологический комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В основе метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. По данным официальной статистики, распространенность в РФ болезней, в патогенезе которых лежит метаболический синдром, приобретает характер эпидемии. В 2000 г. число впервые выявленных больных сахарным диабетом и заболеваниями, сопровождающимися повышением артериального давления составляло 111,3 и 298,7 на 100 тыс. населения, а в 2013 г. эти показатели увеличились более чем в 2 раза и составляли уже 236,5 и 616,7 на 100 тыс. населения [12].

В РФ существует острая социальная и медицинская проблема алкоголизма (декабрь 2013 г. – на учете состоит 1 746 500 больных) [12]. Эти пациенты при длительном употреблении алкоголя имеют все шансы к развитию алкогольного гепатита и цирроза печени – важного фактора риска развития ГЦР. Вероятность злокачественной трансформации существенно увеличивается при сочетании алкоголя с вирусными гепатитами [13].

Другой общепризнанный фактор риска ГЦР – курение [14]. Всероссийский центр изучения общественного мнения (ВЦИОМ) сообщает, что число курильщиков в стране не меняется – это по-прежнему около трети россиян (35% в 2014 г. и 34% в 2015 г.) [15]. По результатам проведенного нами исследования и курение, и употребление алкоголя в анамнезе достоверно ($p < 0,001$) ухудшали продолжительность жизни больных ГЦР, получавших противоопухолевое лечение [10].

СКРИНИНГ ГЦР В РФ: ВРЕМЯ ПРИШЛО?

Система активного выявления ГЦР на ранней стадии в известных группах риска успешно используется во многих странах мира. Благодаря скринингу ГЦР в развитых странах сформировалась существенная (до 20%) доля больных ранними стадиями, когда возможно проведение радикального хирургического лечения с высокой вероятностью выздоровления. В основе скрининга регулярное (каждые 4–6 мес.) ультразвуковое исследование (УЗИ) печени больных циррозом в руках подготовленных специалистов позволяет выявлять узловые образования небольших размеров. Если в результате УЗИ в цирротически измененной печени выявляются дополнительные узловые образования размером более 1 см, назначаются уточняющие рентгенологические исследования (мультифазные РКТ и/или МРТ с контрастированием) [7]. Специфический характер контрастирования узловых образований – гипervasкуляризация в артериальную фазу и «вымывание» в портальную или отсроченную фазы (сосудистые «знаки» ГЦР) позволяет заподозрить ГЦР. Уверенная трактовка рентгенологических находок без морфологического подтверждения позволительна только специалисту-рентгенологу высокого уровня с большим опытом работы с больными ГЦР. Чаще всего в цирротически измененной печени выявляются узлы, имеющие неспецифический характер контрастирования. Это показание к проведению уточняющей диагностики, в первую очередь биопсии малых (< 2 см) опухолей, поскольку выявление ГЦР при размерах опухолевого узла > 2 см ассоциируется со значимым ухудшением результатов лечения [15].

Дополнительный тест на концентрацию опухолевого маркера – альфа-фетопroteина (АФП) увеличивает вероятность выявления ГЦР на ранних стадиях на 6–8%, но ложноположительный результат существенно (~ на 80%) увеличивает финансовые затраты на уточняющую диагностику каждого выявленного случая [16]. Большинство современных международных рекомендаций по диагностике и лечению ГЦР считают избыточным рутинное определение уровня АФП в качестве скринингового теста.

Сегодня в РФ нет скрининга ГЦР как государственной программы для выявления рака печени на ранней стадии. Насколько готова система здравоохранения РФ к проведению обязательного скрининга? Есть ли финансирование обязательного и регулярного УЗИ-контроля у больных циррозом любой этиологии? Кто и как должен проводить уточняющую диагностику малых узловых образований в печени? Ответом на эти вопросы должны быть практические шаги в региональном здравоохранении.

ПРАВИЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ – ОСНОВА ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

На сегодня в РФ отсутствует единый учет заболеваемости ГЦР, нет преемственности в организации процесса лечения на различных стадиях заболевания; при систематизации результатов лечения используется только классификация TNM, не учитывающая многих особенностей течения рака печени и потому имеющая весьма ограниченное практическое значение [17]. Упрощенная классификация ГЦР представлена в 7-м издании Американского объединенного комитета по раку (AJCC: American Joint Committee in Cancer) в Руководстве по стадированию злокачественных опухолей (Cancer Staging Manual) [18].

В медицинском сообществе различных стран разработан ряд оригинальных классификаций ГЦР. Все системы стадирования, кроме TNM/AJCC-7, включают компоненты для оценки функции печени и выраженности цирроза. Классификация Child – Pugh (С-Р, Чайлд – Пью) была разработана и используется для оценки выраженности цирроза печени [19]. С-Р не учитывает характеристик опухоли, но важна для оценки перспектив выживаемости, ассоциированных с циррозом. Поэтому при формулировании диагноза ГЦР обязательно подтверждение/исключение факта цирроза и его актуальное стадирование по классификации С-Р. Функциональный класс печени по С-Р, безотносительно степени выраженности фиброза и цирроза, рассматривается либо как единый компонент систем стадирования ГЦР, либо частично с учетом его составляющих (альбумин, билирубин).

В мире наибольшую распространенность среди систем стадирования ГЦР сегодня получила т. н. Барселонская классификация, или BCLC. BCLC, помимо прогностически значимых характеристик опухолевого процесса, объективного состояния пациента и степени выраженности сопутствующей патологии печени (цирроз, класс цирроза по С-Р), включает рекомендации по лечебной тактике в зависимости от стадии болезни [20]. На вариант выбора лечения влияют билирубин, портальная гипертензия, наличие опухоли-ассоциированных симптомов и объективное состояние (шкала ECOG). Классификация BCLC используется международными ассоциациями по лечению рака печени – EASL [21] и AASLD при лечении ГЦР [22].

ГЦР имеет ряд отличительных особенностей течения, определяемых преимущественно внутripеченочным прогрессированием на фоне хронического воспаления (гепатит любой этиологии) и фиброза/цирроза печени. Классификация BCLC учитывает возможную «миграцию» стадии печеночно-клеточного рака как в сторону повышения (при естественном прогрессировании процесса, в т. ч. и на фоне ранее успешного лечения), так и в сторону понижения, т. н. «down-staging» после химиоэмболизации и/или системной терапии при переводе опухоли в операбельное состояние. Понижение стадии особенно актуально для тех больных ГЦР, когда исходное опухолевое поражение, выходящее за пределы формальных критериев для трансплантации печени (например, т. н. «Миланские» – один опухолевый узел ≤ 5 см или число

узлов ≤ 3 при размере наибольшего ≤ 3 см), в результате эффективного воздействия («bridge»-терапия) уменьшаются до размеров, соответствующих установленным показаниям к пересадке органа.

Ретроспективный анализ 380 случаев ГЦР, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2006 по 2015 г., показал, что TNM/AJCC ($p < 0,001$; ОР 1,294 95% ДИ 1,207–1,398) обладает достоверной прогностической значимостью, но только при ранних (I–II) стадиях ГЦР, различие кривых ОБ между другими стадиями недостоверно [48]. Классификация BCLC хорошо прогнозировала выживаемость для всех стадий ГЦР ($p < 0,001$; ОР 1,782 95% ДИ 1,518–2,093). Было показано, что стадирование ГЦР по классификации BCLC обладает очевидной прогностической (многофакторный анализ: ОР 1,337, $p = 0,001$) и практической ценностью в российской популяции больных ГЦР. Классификация BCLC и определение функционального статуса печени (Child – Pugh) должны быть обязательным дополнением при стадировании печеночно-клеточного рака по TNM/AJCC.

Но для повседневной онкологической практики в РФ, пожалуй, самым важным будет ответ на вопрос о возможности проведения современного и своевременного лечения выявленного ГЦР в зависимости от стадии процесса. Значительная распространенность опухолевого процесса в большинстве случаев на момент выявления болезни, выраженная сопутствующая патология печени с частым нарушением функций печени при отсутствии специализированных центров и квалифицированных специалистов часто приводит к необоснованному отказу от лечения опухоли. В ведущих онкологических клиниках мира диагностика и лечение ГЦР, как правило, происходит при активном взаимодействии членов большой междисциплинарной команды, включающей хирурга-гепатолога, трансплантолога, химиотерапевта, рентгенолога, интервенционного радиолога, морфолога и гепатолога. В отсутствие утвержденных алгоритмов в системе онкологической помощи РФ решение о судьбе больного часто принимает только один врач. С 2012 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина над проблемой диагностики и лечения ГЦР активно работает мультидисциплинарная группа специалистов, включающая онкологов (хирурги, интервенционные радиологи и химиотерапевты), морфологов, гепатологов и врачей диагностических служб (рентгенологов).

В исследовании РОНЦ только 20% имели I стадию ГЦР, еще 14,2% классифицировались как II стадия по TNM/AJCC7 – медианы ОБ составили 48,4 мес. и 26,7 мес. соответственно [48]. Несомненно, различные хирургические школы по-разному могут оценивать критерии операбельности и резектабельности первичного рака печени исходя из опыта, технических возможностей, квалификации. Только пациенты с ранними стадиями рака печени (BCLC 0–A) с высокой вероятностью могут быть излечены оперативным путем. В развитых странах болезнь выявляется на ранней стадии в 30–40% случаев, при этом более 70% больных ГЦР в результате радикального оперативного лечения – резекции или трансплантации печени переживают 5 лет [7].

ЛЕЧЕНИЕ ГЦР В РФ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

По данным официальных статистических отчетов, в РФ удельный вес ранних (I и II по классификации TNM/AJCC) стадий ГЦР, кому может быть предложено хирургическое лечение (резекция, абляция, трансплантация печени), колеблется в пределах 8–10%, около 58% из всех впервые выявленных случаев диагностируются уже в IV стадии заболевания [4, 5]. Общее число больных раком печени, подлежавших радикальному хирургическому лечению в 2014 г., составило 8,9% от впервые выявленных случаев заболевания – результаты лечения неизвестны. Но на примере Санкт-Петербурга (Ленинград), где динамика показателей заболеваемости населения раком печени может быть проанализирована с 1980 г., было показано, что за весь период наблюдения (с 1994 по 2005 г.) в Санкт-Петербурге не наблюдалось ни одного случая 5-летней выживаемости больных раком печени I, II и III стадии (TNM) заболевания [23]. Авторы делают вывод, что данные с мест, формирующие общий показатель удельного веса ранних стадий, не соответствуют реальному положению.

К методам радикального лечения, применимым при ранних стадиях заболевания (стадии по BCLC 0 и A), относятся трансплантация и резекция печени, различные варианты абляции; 5-летняя выживаемость в группе достигает 50–70% [21]. Официальная статистика не имеет данных о частоте применения различных видов оперативного лечения ГЦР в РФ.

Трансплантология в РФ имеет непродолжительную историю, но уже есть 14 центров (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Краснодар и др.), выполняющих трансплантации печени; при ГЦР пересадку печени проводили некоторые из них. В 2014 г. в РФ было выполнено 302 трансплантации печени (без уточнения показаний к трансплантации) – 176 трупных и 126 родственных: доля московских клиник составила 66,9% [24].

В БУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с 2001 по 2014 г. выполнено 70 ортотопических трансплантаций печени по поводу ГЦР [25]. Пятилетняя выживаемость для группы больных ГЦР, соответствующих миланским критериям трансплантации печени, составила 87,5%. Результаты лечения больных, чья болезнь превышала миланские критерии, были достоверно хуже, пять лет пережили только 29,5% пациентов. В связи с недостатком доноров активно развивается направление родственной парциальной трансплантации от живого донора и при ГЦР.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЦР: РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ

Согласно данным актуальной официальной статистики, в 2014 г. в РФ общее число больных раком печени, подлежавших радикальному хирургическому лечению, составило менее 10% ($n=509$) от впервые выявленных случаев заболевания, из них 60,9% получили только хирургическое лечение; объем и результаты лечения неизвестны [5].

Резекция печени в том или ином объеме в настоящее время остается основным и относительно доступным

методом радикального лечения ГЦР в РФ. Первые работы по хирургическому лечению ГЦР, анализировавшие многолетний опыт клиник, относятся к началу 2000-х гг. Б.И. Альперович описывает 38 операций по поводу злокачественного первичного поражения печени с 1955 по 2000 г. [26]. Б.Н. Котив и соавт. представляют опыт лечения 18 больных ГЦР [27]. Л.М. Гранов с соавт., ретроспективно оценивая свой опыт оперативного лечения 800 больных опухолевым поражением печени, отметили, что резекции печени по поводу ГЦР были выполнены только у 31 пациента [28]. В.А. Вишневский с соавт. сообщают о 70 больных, оперированных по поводу первичного рака печени, из них 46 (65,7%) имели ГЦР [29]. В недавних работах О.Г. Скипенко с соавт., анализируя опыт Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского в лечении основных опухолевых заболеваний печени, показал, что с 2005 г. в РНЦХ выполняется ежегодно 40–60 резекций печени, и обобщил данные о 472 вмешательствах [30]. Основным показанием к резекции печени были злокачественные очаговые образования печени – 358 (75,8%), среди которых доминировало метастатическое поражение печени (313 случаев, или 87,4%). ГЦР (n = 27, или 7,5%) и холангиоцеллюлярный рак (n = 15, или 4,2%) как показание к оперативному лечению составлял небольшую часть злокачественных опухолей печени.

Наибольший опыт хирургического лечения ГЦР в РФ представлен Патютко Ю.И. с соавт.: с 1991 по 2014 г. было проведено оперативное лечение 180 больных печеночно-клеточным раком, в 60 случаях радикальная операция проведена на фоне цирроза печени [31]. Хирургическая школа профессора Ю.И. Патютко (РОНЦ им. Н.Н. Блохина) считает, что наиболее часто используемая в Европе, США и Канаде при ГЦР классификация BCLC имеет излишне жесткие критерии отбора кандидатов на хирургическое лечение и лишает возможности проведения потенциально радикальных вмешательств у значительной части пациентов [32]. BCLC оставляет нерешенными вопросы о возможности проведения обширных резекций печени, необходимости лимфодиссекции, целесообразности выполнения повторных оперативных вмешательств при метастазах в оставшейся части органа. А учитывая то обстоятельство, что трансплантация печени сегодня и не только в РФ является малодоступным и технически сложным для организации ее выполнения методом, реальная потребность в резекционной хирургии печени находится на достаточно высоком уровне. Однако лечение ГЦР в большинстве случаев требует мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов смежных специальностей (химиотерапевтов, интервенционных хирургов, гепатологов и т. д.) – это, возможно, и является причиной малой распространенности специализированных клинических центров, систематически выполняющих вмешательства при данной патологии в РФ.

Адьювантная терапия ГЦР остается нерешенной проблемой. Крупное (n = 1 114 больных, рандомизация 1:1) плацебо-контролируемое исследование эффективности сорафениба после резекции или абляции ГЦР (STORM) лишь подтвердило отсутствие значимого влияния актив-

ного лечения на выживаемость без прогрессирования: медиана безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах была одинаковой (сорафениб 33,3 мес., плацебо 33,7 мес.) [33].

Для больных ГЦР, не подлежащих операции, но не имеющих противопоказаний к противоопухолевому лечению, реальными методами продления жизни являются интервенционные радиологические вмешательства (трансартериальная химиоэмболизация, ТАХЭ) и лекарственная противоопухолевая терапия. В доступной отечественной литературе нет систематизированных данных о распространенности методов консервативного лечения ГЦР в РФ и эффективности их применения.

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) – метод, наиболее часто (из технологий локо-регионарного лечения) используемый у неоперабельных больных ГЦР. Особенностью технологии является возможность селективного и суперселективного ограничения/перекрытия артериального кровотока на различных уровнях (учитывая факт преимущественного артериального кровоснабжения узлов ГЦР) в зависимости от объема и характера (узловой, инфильтративный, мультифокальный) поражения и функциональной состоятельности печени. Помимо ишемического эффекта, локальное цитотоксическое влияние оказывает и цитостатик, концентрация которого в опухоли после ТАХЭ, как правило, существенно выше по сравнению с системным введением при меньшей общей токсичности. ТАХЭ интересна тем, что может применяться как в качестве основного лечения у неоперабельных больных ГЦР, так и с целью проведения «bridge-(бридж) терапии». Кроме того, оправданно комбинированное использование ТАХЭ с технологиями локальной деструкции опухолей и системной терапией [34].

На сегодняшний день в РФ отсутствует достоверная статистика по распространенности и эффективности применения методов локального контроля при ГЦР. Даже лидеры данного направления – лаборатория интервенционной радиологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, несмотря на участие в разработке «Практических рекомендаций по лекарственному лечению злокачественных опухолей печени» (2015 г.) и многочисленные выступления на различных форумах, последний раз публиковали свои данные по эффективности масляной ТАХЭ при ГЦР в 2010 г., а результаты ТАХЭ с применением насыщаемых микросфер были представлены в 2013 г. [35, 36]. Хотя ежегодно в данном клиническом центре по поводу ГЦР выполняется не менее 15–20 первичных и >30 повторных ТАХЭ.

Вместе с тем несколько специализированных центров в РФ применяют современные методы локо-регионарного лечения на высоком техническом уровне. Это школа профессора П.Г. Таразова в Санкт-Петербурге, онкологический центр в Самаре, онкологический диспансер во Владикавказе и ряд других учреждений.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЦР

Печеночно-клеточный рак исторически относится к опухолям, где возможности лекарственного лечения пре-

паратов весьма ограничены. Цитотоксическая терапия на основе доксорубина, препаратов платины, гемцитабина и фторпиримидинов иногда позволяет получить объективные эффекты, но в целом не увеличивает общей выживаемости больных ГЦР. Последние годы появились новые эффективные лекарственные препараты – мультитаргетные агенты, в механизме действия которых учитываются специфические особенности гепатоканцерогенеза. В онкологической практике в РФ с 2008 г., как и в других странах и регионах, используется мультитаргетный препарат сорафениб. На сегодня это единственный препарат, увеличивающий продолжительность жизни больных ГЦР, не подлежащих оперативному лечению. Рекомендации национальных онкологических сообществ (NCCN, ESMO, EORTC и др.), в т. ч. российские (RUSSCO), основаны на результатах двух плацебо-контролируемых исследований – SHARP и Asia-Pacific, убедительно показавших преимущество лечения сорафенибом больных местно-распространенным и/или метастатическим ГЦР с удовлетворительной функцией печени (CP A) и не подлежащих оперативному лечению [37, 38]. По результатам исследования SHARP терапия сорафенибом достоверно увеличивала и общую выживаемость (ОВ, медиана 10,7 мес.) в сравнении с плацебо (медиана ОВ – 7,9 мес.), и выживаемость до прогрессирования (ВДП, 5,5 мес. vs. 2,8 мес.). Подгрупповой анализ показал, что преимущество сорафениба сохранялось независимо от факторов риска развития (ХВГ В, ХВГ С, алкоголь) и стадии ГЦР (BCLC В и BCLC С), объективного состояния больных (ECOG 0 и ECOG 1-2), распространенности опухолевого процесса (внепеченочные метастазы, инвазия/тромбоз сосудов) и предшествующего лечения (радикальное, химиоэмболизация) как для ОВ, так и для ВДП [39].

Наибольшим отечественным опытом лекарственного лечения ГЦР располагает РОНЦ им Н.Н. Блохина: анализ 130 случаев лечения распространенного ГЦР подтвердил эффективность сорафениба (медиана ОВ = 10,9 мес) в российской популяции больных [40, 41]. Официальной статистики по количеству случаев лекарственного лечения ГЦР в РФ в доступной литературе не найдено. Согласно данным из регионов, ориентировочное количество больных печеночно-клеточным раком, получавших лечение нексаваром (сорафениб) в общей онкологической сети РФ в 2014 г. не превышало 130 пациентов. На июнь 2016 г. уже около 220 больных ГЦР находились на лечении сорафенибом. При ожидаемой медиане времени до прогрессирования около 5–6 мес. на всю группу у незначительной части больных опухолевый процесс может контролироваться в течение нескольких лет.

Основными показаниями к назначению препарата при ГЦР являются распространенный или метастатический процесс, не подлежащий оперативному и/или интервенционно-радиологическому лечению (абляция, химиоэмболизация) либо при прогрессировании после локального лечения. Важнейшими условиями проведения противоопухолевой системной терапии являются клинически стабильная сопутствующая патология, компенсированная функция печени (С-Р А) и удовлетворительное состояние пациента (статус ECOG менее 2). В ряде случаев лечение

возможно и при исходно нарушенной функции печени (С-Р В, не более 7 баллов) при адекватной сопутствующей терапии осложнений цирроза печени (асцит, гипоальбуминемия, портальная гипертензия).

В связи с портальной гипертензией и ассоциированной тромбопенией часто затруднена морфологическая верификация опухолевого процесса. Невозможность выполнения пункционной биопсии опухоли печени в условиях цирроза не может быть поводом к отказу от назначения лечения. ГЦР имеет специфические рентгенологические признаки, позволяющие уверенно устанавливать диагноз печеночно-клеточного рака без морфологического подтверждения, но только на фоне цирроза печени и, к сожалению, менее чем в половине случаев заболевания.

Наш многолетний опыт работы с больными ГЦР подтверждает безусловную необходимость для онколога знания сопутствующей хронической патологии печени и ее лечения. Часто при отказе в противоопухолевом лечении ведущую роль играет боязнь ухудшения состояния больного вследствие потери контроля над сопутствующей патологией печени. Поэтому при проведении лекарственного лечения ГЦР, помимо знания современных принципов терапии хронических заболеваний печени, очень важно активное взаимодействие с гастроэнтерологической службой, гепатологами.

ГЦР НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Особое внимание заслуживают вопросы лечебной тактики хронических вирусных гепатитов. Известно, что высокая концентрация ДНК ХВГ В – достоверный фактор высокого риска послеоперационного рецидива ГЦР, а также плохой выживаемости [42]. В недавно опубликованном метаанализе японских исследователей, объединившем 6 350 случаев (из 13 клинических исследований) радикального хирургического лечения ГЦР на фоне ХВГ В, было показано, что адъювантная противовирусная терапия аналогами нуклеозидов достоверно уменьшала риск рецидива опухоли печени на 34% (ОР 0,66, 95% ДИ 0,54–0,80; $p < 0,0001$) и увеличивала общую выживаемость на 44% (ОР 0,56, 95% ДИ 0,43–0,73; $p < 0,0001$) в сравнении с группой наблюдения [43].

Метаанализ 10 исследований ($n = 645$) адъювантной и периоперационной терапии ХВГ С интерферонами (vs. наблюдение) также показал значимое позитивное влияние, уменьшая риск послеоперационного рецидива ГЦР (ОР = 0,26; $p < 0,00001$) и увеличивая 5-летнюю выживаемость (ОР = 0,31; $p < 0,00001$) [44]. Наибольшая выгода от применения интерферонов получена в группе с устойчивым вирусологическим ответом как для безрецидивной (ОР = 0,19; $p = 0,005$), так и для общей выживаемости (ОР = 0,31; $p = 0,03$). Однако в последних рекомендациях EASL (Европейская ассоциация по изучению печени) нет однозначного определения показаний к периоперационной интерферонотерапии ХВГ С-ассоциированного ГЦР [45]. Возможно, результаты исследований безинтерфероновых режимов терапии ХВГ С в этой группе больных

окажутся более убедительными как в отношении эффективности, так и переносимости.

В ретроспективном анализе Li Xu и соавт. в когорте, включавшей 151 случай ХВГ В-ассоциированного ГЦР, было показано значимое ($p = 0,03$) увеличение ОВ и уменьшение риска смерти на 33% ($p = 0,04$) для больных, получающих терапию сорафенибом в сочетании с противовирусным лечением аналогами нуклеозидов [46].

В рекомендациях EASL (2012 г.) подчеркивается, что всем больным ХВГ В, получающим химиотерапию или иное иммуносупрессивное лечение при наличии положительной пробы на HBsAg или анти-HBc антитела, необходимо определение уровня ДНК HBV [47]. Все HBsAg-негативные, антиHBc-позитивные больные с определяемым уровнем ДНК HBV в плазме должны получать противовирусное лечение подобно HBsAg позитивным больным. При отсутствии антиHBc-антител в плазме HBsAg-негативных больных показано динамическое наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На неблагоприятном фоне растущей заболеваемости гепатитами различной этиологии можно ожидать, что количество новых случаев ГЦР в РФ и, соответственно, показатель смертности от печеночно-клеточного рака будут, как и в других регионах мира, только расти.

Государственные программы скрининга ГЦР в основных группах риска (цирроз печени любой этиологии, ХВГ С и ХВГ В) на основе уже действующих в некоторых регионах страны региональных регистров вирусных гепатитов могут существенно увеличить долю ранних стадий ГЦР и значительно уменьшить количество случаев заболевания, не подлежащих противоопухолевому лечению. Но для выявления истинно ранних стадий ГЦР (0 или А стадия по классификации BCLC) на фоне хронической патологии печени, и в особенности цирроза, требуются подготовленные диагностические подразделения, имеющие квалифицированные кадры и современное оборудование.

Успехи радикального лечения ГЦР сегодня кроются в развитии и расширении системы трансплантологиче-

ских центров, увеличении числа клинических центров, обладающих опытом резекционной хирургии печени, в т. ч. и в условиях цирроза. С расширением когорты больных ранним ГЦР особенно актуальным становятся проблемы периперационной терапии (bridge-терапия) в ожидании трансплантации и адъювантного лечения после резекции/трансплантации. Развитие bridge-терапии ГЦР в РФ как перспективного направления интервенционной радиологии сдерживается и малым числом центров, обладающих опытом и современными интервенционно-радиологическими технологиями, и слабым взаимодействием между узкопрофильными клиниками.

С целью увеличения эффективности идет активная интеграция различных методов лечения ГЦР. И если адъювантная терапия – пока дело будущего, то сочетание методов локального воздействия и системной терапии используется уже сегодня.

Сегодня подавляющее большинство больных ГЦР в РФ умирает в течение года от момента установления диагноза чаще всего потому, что пациент уже не подлежит специализированному лечению либо в связи с распространенностью опухолевого процесса, либо из-за декомпенсации функции печени. Но и в тех случаях, когда радикальное лечение уже невозможно или развился рецидив заболевания, возможно проведение эффективного лечения, продлевающего жизнь больным. Сорафениб – мультитаргетный агент – единственный препарат системной терапии, увеличивающий продолжительность жизни больных локализованным (14–20 мес.) и метастатическим (10–13 мес.) опухолевым процессом.

Особенности течения ГЦР требуют мультидисциплинарного подхода – активного участия разных специалистов: хирургов, трансплантологов, интервенционных радиологов, химиотерапевтов, гепатологов, диагностов на всех стадиях развития опухолевого процесса. Мультидисциплинарный подход как современный принцип организации онкологической помощи в лучших мировых клиниках лежит в основе современной диагностики и лечения печеночно-клеточного рака.



ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R, Jemal M, Zhaohui Z, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2014. *CA. Cancer J. Clin.*, 2014, 64(1): 9–29.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 2015, 136(5): E359–E386.
3. Bray F, Ren J-S, Masuyer E and Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer*, 2013, 132(5): 1133–1145.
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под редакцией М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. М., Издательская группа РОНЦ, 2014, 226 с. / Statistics of malignancies in Russia and the CIS countries in 2012. M.I. Davydova and E.M. Axel. M., Publishing Group of RCRC, 2014, 226 p.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии «Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году». Москва, 2015 г. / Kaprin A.D., Starinskiy V.V. Petrova G.V. P.A. Gertsen Research Institute of Oncology, branch of the National Medical Research Radiological Center MH RF, Russian Center for Information Technology and Epidemiological Studies in Oncology «State of cancer care to the Russian population in 2014». Moscow, 2015.
6. Lai CL, David Yiu Kuen But, Man Fung Yuen. Risk factors for hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 1985, 2(8454): 552–553.
7. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*, 2012, 56(4): 908–943.
8. Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, McGlynn KA. Future of Hepatocellular Carcinoma Incidence in the United States Forecast Through 2030. 2016.
9. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, Zeuzem S, Davila JA, El-Serag HB, McGlynn KA.. Population-Attributable Fractions of Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in the United States. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013, 108(8): 1314–1321.
10. Бредер В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2016, 4: 4–12. / Breder V.V. Risk factors for hepatocellular carcinoma in oncology practice. The experience of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2016, 4: 4–12.



ПОЧКИ



ПЕЧЕНЬ



ЩИТОВИДНАЯ
ЖЕЛЕЗА

Нексавар: эффективность и надежность в трех показаниях¹⁻⁴

- Нексавар одобрен для лечения трех видов солидных опухолей¹:

- местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду
- метастатический почечно-клеточный рак
- печеночно-клеточный рак

- Нексавар применяется в клинической практике в России более 8 лет¹

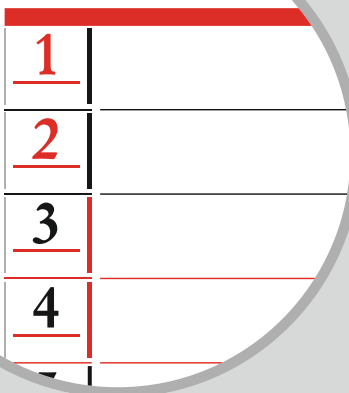


Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания). Показания: метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. Способ применения и дозы: рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Побочное действие: очень часто ($\geq 1/10$): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышение температуры тела. Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, хроническая сердечная недостаточность, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, приливы, ринорея, дисфония, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит, стоматит (включая сухость слизистой ротовой полости и глосситидию), диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, депрессия, звон в ушах, миалгия, мышечные спазмы, почечная недостаточность, протеинурия, эректильная дисфункция; гипотиреоз, транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), гипокальциемия, гипонатриемия, астеня, гриппоподобный синдром, воспаление слизистых. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.06.2015. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕКСАВАР № ЛСР-000093 от 01.06.2015. 2. Escudier B. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 125–134. 3. Bruix J., Raoul J.L., Sherman M. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. J Hepatol. 2012 Oct; 57(4): 821–9. 4. Brose M. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 384(9940): 319–28.

11. Российская газета – Федеральный выпуск №6103 (127) Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 марта 2013 г. N 9 г. Москва «О мероприятиях, направленных на стабилизацию заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Российской Федерации» интернет ресурс <http://www.rg.ru/gazeta/rg/2013/06/14.html>. / Rossiyskaya Gazeta - Federal issue №6103 (127) Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of March 11, 2013 N 9 Moscow «On efforts to stabilize the incidence of parenteral viral hepatitis in the Russian Federation» Online resource <http://www.rg.ru/gazeta/rg/2013/06/14.html>.
12. Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость населения алкоголизмом и алкогольными психозами http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/ / Federal State Statistics Service. Alcoholism and alcoholic psychoses morbidity http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/
13. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A. Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: The Effect of Lifetime Intake and Hepatitis Virus Infections in Men and Women. *Am. J. Epidemiol.*, 2002, 155(4): 323-331.
14. Lee YA, Cohet C, Yang Y, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 2009, 38(6): 1497-1511.
15. Roskams T, Kijiro M. Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy. *Clin. Liver Dis.*, 2011, 15(2): 245-259, vii-x.
16. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins PD. Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, 30(1): 37-47.
17. Greene FL, Sobin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA. Cancer J. Clin.*, 2008, 58(3): 180-190.
18. AJCC Cancer Staging Manual | Stephen Edge | Springer [Electronic resource]. URL: <http://www.springer.com/us/book/9780387884400> (accessed: 22.03.2016).
19. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.*, 1973, 60(8): 646-649.
20. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.*, 1999, 19(3): 329-338.
21. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.*, 2001, 35(3): 421-430.
22. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet. Elsevier*, 2012, 379(9822): 1245-1255.
23. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф. Эпидемиология рака печени. *Российский онкологический журнал*, 2014, 4: 34-35. / Merabishvili V.M., Merabishvili E.N., Chepik O.F. Epidemiology of liver cancer. *Rossiyskiy Onkologicheskij Zhurnal*, 2014, 4: 34-35.
24. Готьё С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, 2015, XVII(2): 7-22. / Gauthier S.V., Moisyuk Y.G., Khomyakov S.M. Donorship and organ transplantation in the Russian Federation in 2014. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*, 2015, XVII(2): 7-22.
25. Хубутия М.Ш., Новрузбеков М.С., Олисов О.Д. Галанкина И.Е. Зимица Л.Н. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярной карциноме. *Современная онкология*, 2015, 17(2): 8-13. / Khubutia M.S., Novruzbekov M.S., Olishov O.D. Galankina I.E. Zimina L.N. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Sovremennaya Onkologiya*, 2015, 17(2): 8-13.
26. Алепрович Б.И. Хирургия очаговых поражений печени. *Бюллетень сибирской медицины*, 2002: 1. / Alepovich B.I. Surgery of focal liver lesions. *Byulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2002: 1.
27. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Слободяник А.В., Смородский А.В., Кашкин Д.П., Солдатов С.А. Пути улучшения результатов обширных резекций печени. *Российский онкологический журнал*, 2014; 4. / Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Slobodyanik A.V., Smorodsky A.V., Kashkin D.P., Soldatov S.A. Ways to improve the results of extensive hepatic resections. *Rossiyskiy Onkologicheskij Zhurnal*, 2014: 4.
28. Гранов Л.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А., Полисалов В.Н., Поликарпов А.А., Боровик В.В. и соавт. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени. *Анналы хирургической гепатологии*, 2002: 7. / Granov L.M., Tarazov P.G., Granov D.A., Polysalov V.N., Polikarpov A.A., Borovik V.V. et al. Current trends in multimodal surgical treatment of primary and metastatic liver cancer. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*, 2002: 7.
29. Вишневыский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икраимов Р.З. Операции на печени. Руководство для хирургов. М.: Миколош, 2003. / Vishnevskiy V.A., Kubyshkin V.A., Chzhao A.V., Ikraimov R.Z. Hepatic surgery. Surgeon's Guide. M.: Mikolosh 2003.
30. Скипенко О.Г., Шафетрян Г.А., Багмет Н.Н., Беджаниян А.Л., Полищук Л.О., Секачева М.И., и соавторы Хирургическая гепатология в РНЦХ: от истоков в развитии... *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2013, 2: 8-16. / Skipenko O.G., Shafetryan G.A., Bagmet N.N., Bedzhanyan A.L., Polischuk L.O., Sekacheva M.I. et al Surgical hepatology in RNSC: from development origins... *Surgery. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*, 2013, 2: 8-16.
31. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Сагайдак И.В., Кудашкин Н.Е., Гахраманов А.Д., Мороз Е.А. и соавт. Хирургическое лечение гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени. Материалы всероссийской научно-практической конференции «Первичные и вторичные опухолевые поражения печени». 16-17 октября 2014 г., Санкт-Петербург. С. 39-40. *Российский онкологический журнал*, 2014, 19(4): 39-40. / Patyutko Y.I., Kotelnikov A.G., Sagaidak I.V., Kudashkin N.E., Gakhramanov A.D., Moroz E.A. et al. Surgical treatment of hepatocellular cancer against a background of liver cirrhosis. Proceedings of the All-Russia scientific-practical conference «Primary and secondary tumor lesions of the liver.» October 16-17, 2014, St. Petersburg. P. 39-40. *Rossiyskiy Onkologicheskij Zhurnal*, 2014, 19(4): 39-40.
32. Liu PH, Lee YH, Hsu CY, Hsia CY, Huang YH, Chiou YY et al. Surgical resection is better than transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria independent of performance status. *J. Gastrointest Surg.*, 2014 Sep, 18(9): 1623-31. doi: 10.1007/s11605-014-2546-9.
33. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol. Elsevier Ltd*, 2015, 16(13): 1344-1354.
34. Долгушин Б.И., Патютко Ю.А., Вишке Э.Р., Трофимов И.А., Черкасов В.А., Кукушкин А.В., и соавт. Артериальная химиоэмболизация микросферами с доксорубицином (DC BEAD™) в лечении больных гепатоцеллюлярным раком (предварительные результаты). *Анналы хирургической гепатологии*, 2009, 14(2): 53-58. / Dolgushin B.I., Patyutko Y.A., Virshke E.R., Trofimov I.A., Cherkasov V.A., Kukushkin A.V. et al. Arterial chemoembolization with doxorubicin-loaded microspheres (DC BEAD™) in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (preliminary results). *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*, 2009, 14(2): 53-58.
35. Долгушин Б.И., Вишке Э.Р., Кучинский Г.А., Рошин Е.М., Трофимов И.А. Рентгенэндоваскулярное лечение неоперабельного гепатоцеллюлярного рака. *Анналы хирургической гепатологии*, 2010, 15(4): 18-23. / Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kuchinsky G.A., Roschin E.M., Trofimov I.A. Roentgen-endovascular treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*, 2010, 15(4): 18-23.
36. Долгушин Б.И., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю., Трофимов И.А., Кукушкин А.В., Черкасов В.А. и соавт. Трансarterиальная химиоэмболизация микросферами с доксорубицином в лечении неоперабельных больных гепатоцеллюлярным раком (отдаленные результаты). *Анналы хирургической гепатологии*, 2013, 18(4): 10-16. / Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kosirev V.Y., Trofimov I.A., Kukushkin A.V., Cherkasov V.A. et al. Transarterial chemoembolization with doxorubicin-loaded microspheres in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (long-term results). *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*, 2013, 18(4): 10-16.
37. Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359(4): 378-390.
38. Cheng A-L, Guan Z, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *Eur. J. Cancer.*, 2012, 48(10): 1452-1465.
39. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*, 2012, 57(4): 821-829.
40. Бисовская Ю.В., Бредер В.В., Секачева М.И., Слетина С.Ю., Сотникова О.П., Поддубская Е.В., и соавт. Сорafenib в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака. *Фарматека*, 2012, S 1: 42-49. / Bisovskaya Y.V., Breder V.V., Sekacheva M.I., Sletina S.Y., Sotnikova O.P., Poddubskaya E.V. et al. Sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Pharmateka*, 2012, S 1: 42-49.
41. Бисовская Ю.В., Горбунова В.А., Бредер В.В., Пинтер М., Пек-Радосавлевич М. Сорafenib в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака: анализ российской и австрийской когорты больных. *Клиническая фармакология и терапия*, 2014, 23(2): 42-47. / Bisovskaya Y.V., Gorbunova V.A., Breder V.V., Pinter M. Peck-Radosavljevic M. Sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a study of the Russian and Austrian cohorts of patients. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 2014, 23(2): 42-47.
42. Urata Y, Kubo S, Takemura S, Uenishi T, Kodai S, Shinkawa et al. Effects of antiviral therapy on long-term outcome after liver resection for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.*, 2012, 19(6): 685-696.
43. Sun P, Dong X, Cheng X, Hu Q, Zheng Q et al. Nucleot(s)ide analogues for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(7).
44. Singal AK, Freeman DH, Anand BS. Meta-analysis: Interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010, 32(7): 851-858.
45. Pawlotsky J-M, Al E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. *ILC 2014 London*, 2014, 63: 199-236.
46. Xu L, Gao H, Huang J, Wang H, Zhou Z, Zhang Y et al. Antiviral therapy improves survival of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma who treated with sorafenib. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, 30: 1-26.
47. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.*, 2012, 57(1): 167-185.
48. Бредер В.В., Патютко Ю.И., Перегудова М.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Романова К.А., Лактионов К.К. Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака – TNM/AJCC, CUPI, CLIP и BCLC в Российской онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. *Malignant Tumours 2016*, 2: X-X, в печати. / Breder V.V., Patyutko Y.I., Peregudova M.V., Kosirev V.Y., Kudashkin N.E., Romanova K.A., Laktionov K.K. A comparative study of the current systems of hepatocellular carcinoma staging TNM/AJCC, CUPI, CLIP and BCLC in the Russian oncology practice. The experience of the Russian N. N. Blokhin Cancer Research Center. *Malignant Tumours 2016*, 2: X-X, in print.

ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



Октябрь
2016



30

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать второй Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 3 по 5 октября 2016 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

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

Перед Неделями **с 30 сентября по 2 октября 2016 года** будет проведена Международная Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

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

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

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

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

А.А. ГРИЦКЕВИЧ¹, к.м.н., С.В. МИШУГИН², к.м.н., А.А. ТЕПЛОВ¹, д.м.н., профессор, И.Г. РУСАКОВ³, д.м.н., профессор

¹ Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

² Городская клиническая больница №57, Москва

³ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева, Москва

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТАКСАНАМИ

ПРИ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рассмотрено современное состояние проблемы терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Активный поиск более эффективных вариантов терапии привел к разработке ряда современных препаратов, не только влияющих на качество жизни пациентов, но и увеличивающих показатели общей выживаемости и период времени до маркерного прогрессирования. В статье изучена клиническая эффективность использования цитотоксической терапии первой линии доцетакселом. Показана удовлетворительная переносимость режима монотерапии доцетакселом. Продемонстрировано снижение уровня ПСА > 50% у 43,7% больных с продолжительностью общей выживаемости до 16 мес.

Ключевые слова: таксаны, Таутакс, КРРПЖ, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, доцетаксел.

A.A. GRITSKEVICH¹, PhD in medicine, S.V. MISHUGIN², PhD in medicine, A.A. TEPOV¹, MD, Prof., I.G. RUSAKOV², MD, Prof.

¹ Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow

² City Clinical Hospital №57, Moscow

CLINICAL ASSESSMENT OF TAXANES IN THE FIRST-LINE CYTOTOXIC THERAPY OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

The article tells about the current problems in the treatment of castrate-resistant prostate cancer. An extensive search for more effective treatments resulted in the development of a number of novel drugs which affect the quality of life of patients as well as increase the overall survival rate and time to PSA progression. The article studied the clinical efficacy of first-line cytotoxic chemotherapy with docetaxel. Satisfactory tolerance of docetaxel monotherapy was demonstrated. PSA levels declined > 50% in 43.7% of patients with overall survival up to 16 months.

Keywords: taxanes, Tautax, CRPC, castration-resistant prostate cancer, docetaxel.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации число мужчин, заболевших раком предстательной железы (РПЖ) в 2014 г., составило 37 186, тогда как в 2004 г. было выявлено 15 238 случаев. В структуре заболеваемости РПЖ занимает второе место после опухолей легких и составляет 14,3%. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2014 г. составил 39,4 на 100 тыс. мужчин. При этом рост заболеваемости за 10 лет достиг 117%. При общем снижении смертности от всех онкозаболеваний отмечается увеличение смертности от РПЖ (в 2004 г. – 9,52, а в 2014 г. – 11,86 случая на 100 тыс. мужчин) [1].

Несмотря на значительное увеличение числа больных с ранними формами заболевания, 45,5% пациентов на период выявления заболевания имеют местно-распространенные и метастатические формы [2].

В настоящее время изучение механизмов развития и разработка наиболее эффективных методов лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) – одна из наиболее актуальных проблем, стоящих перед онкологами и урологами во всем мире. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях последнего времени (TAX 327, SWOG 9916, TROPIC) показаны высокие возможности различных режимов

химиотерапии на основе таксанов: доцетаксела и кабази-таксела. В работе приведены результаты применения доцетаксела в качестве первой линии цитотоксической терапии КРРПЖ. Полученный положительный эффект оправдывает дальнейшее изучение эффективности препаратов генерации таксанов в лечении КРРПЖ [3–10].

Цель исследования – оценка эффективности монотерапии доцетакселом в первой линии цитотоксического лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты исследования, в которое были включены 48 пациентов, имеющих морфологически подтвержденный диагноз РПЖ, прогрессирующего на фоне проводимой гормональной терапии, несмотря на кастрационный уровень тестостерона. Больные с КРРПЖ проходили лечение в период 2011–2016 гг. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского и в Городской больнице №57 г. Москвы. Изучена эффективность цитостатической терапии первой линии препаратом доцетаксел. Доцетаксел был представлен отечественным препаратом Таутакс. В *таблице 1* приведена краткая характеристика больных до начала лечения.

Таблица 1. Характеристика больных до лечения

Показатель	Таутакс (доцетаксел) n = 48
Возраст, лет	51–78
Средний возраст, лет	63,97 ± 6,37
ПСА нг/мл	5,2–1127
ПСА (средний уровень)	218,7 ± 278,3
Локализация метастазов:	
• лимфоузлы	9
• костная система	13
• лимфоузлы + костная система	16
• висцеральные метастазы:	
• печень	3
• легкие	2
Тестостерон, n = 12–33 нмоль/л	0,35–1,69
Кастрационный уровень < 1,7 нмоль/л	
ПСА < 10 нг/мл	4 (8,3)
ПСА 10–50 нг/мл (n), %	15 (31,3)
ПСА > 50 нг/мл	29 (60,4)
Предшествующая гормонотерапия:	
• хирургическая кастрация + антиандрогены	39
• лекарственная кастрация + антиандрогены	7
• эстрогенотерапия	2
Предшествующая лучевая терапия:	
• на предстательную железу	24
• паллиативная на кости скелета	14
• радиофармтерапия	2
Предшествующая химиотерапия	3

Возраст больных колебался от 51 до 78 года (средний возраст – 63,97 ± 6,37 года). Наибольшее количество больных (56,2%) находилось в возрастной группе 60–69 лет, старше 70 лет было 25%, т.е. одна четвертая часть больных.

У всех пациентов к началу лечения имелось морфологическое подтверждение диагноза РПЖ. В большинстве случаев это были низкодифференцированные формы аденокарциномы (табл. 2).

Среднее время до возникновения кастратрезистентной формы РПЖ после проведенной гормонотерапии составила 35,7 ± 31,4 мес. (от 6 до 92 мес.). На момент установления первичного диагноза 22 пациента (45,8%) имели IV стадию заболевания (табл. 3).

Таблица 2. Гистологические типы опухолей

Гистологические типы опухолей	Доцетаксел, % (n)
Аденокарцинома:	97,9 (47)
Показатель Глиссона 2–4	14,6 (7)
Показатель Глиссона 5–6	18,7 (9)
Показатель Глиссона 7	41,7 (20)
Показатель Глиссона 8–10	22,9 (11)
Другие формы рака	2,1 (1)

Таблица 3. Время до развития КРРПЖ

	Доцетаксел
Время до развития резистентности, мес.	35,7 ± 31,4
Период времени, мес.	6–92

У 13 пациентов определялись костные метастазы, у 9 – метастазы в регионарные и отдаленные лимфатические узлы, и у 16 – поражение лимфатических узлов и костей скелета, висцеральные депозиты (печень, легкие) присутствовали у 5 пациентов. Общее количество больных с метастазами 43 (89,6%).

Уровень ПСА до начала лечения составлял от 5,2 до 1127 нг/мл. Средний уровень ПСА 218,7 ± 278,3 нг/мл.

Как составляющие качества жизни оценивался уровень болевого синдрома и статус активности. Уровень болевой градации оценивался по 4-балльной шкале ВОЗ. Оценка общего состояния оценивалась по системе Карновского (табл. 4).

Таблица 4. Статус активности больных до начала лечения

Градация	Доцетаксел, n (%)
Активность по Карновскому, %	
• 80–100	36 (75)
• 60–70	8 (16,7)
• 50–60	4 (8,3)
• 30–50	–

Таким образом, 36 пациентов были включены со статусом активности 80–100%, 8 – со статусом активности 60–70% и 4 больных – со статусом активности 50–60% по системе Карновского.

У большинства больных имелся болевой синдром. Категории больных были следующие: у 15 больных градация боли соответствовала 0, у 23 – 1, у 7 – 2 и у 3 – 3. Большинство пациентов (n = 33) нуждалось в анальгезирующей терапии (68,8%). Данные предоставлены в таблице 5.

15 (31,3%) пациентов не нуждались в обезболивании. Нерегулярный прием ненаркотических анальгетиков требовался 23 больным (47,9%), 7 (14,6%) пациентов нуждались в постоянном приеме ненаркотических анальгетиков, и 3 (6,3%) пациента периодически принимали наркотические анальгетики для снижения болевого синдрома.

Таблица 5. Характеристика болевого статуса больных до начала лечения

	Доцетаксел, n = 48
Градация боли (ВОЗ)	
• 0	15 (31,3%)
• 1	23 (47,8%)
• 2	7 (14,6%)
• 3	3 (6,3%)
• 4	–

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КРРПЖ

Лекарственная терапия назначалась следующим образом: пациенты получали доцетаксел (Таутакс) в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно каждые 3 недели на фоне приема преднизолона 5 мг 2 р/сут длительно, на протяжении всего курса лечения. Согласно рекомендациям Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), для снижения вероятности развития задержки жидкости показано проведение 3-дневного курса премедикации кортикостероидами (Дексаметазон 8 мг 2 р/сут) начиная за день до введения доцетаксела: внутримышечно за 12 и 6 ч до введения доцетаксела и внутривенно капельно за 30 мин непосредственно перед введением.

После получения пациентами 6 циклов терапии в случае достижения у них положительного эффекта и по решению врача терапия могла быть продолжена до 10 циклов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КРРПЖ ДОЦЕТАКСЕЛОМ

Всего проведено 293 цикла химиотерапии. Минимальное количество – один курс, максимальное – 10 циклов терапии. 25 больных (52,1%) получили шесть курсов. Также шесть курсов и более получили 35 больных (72,9%). Двое больных (4,2%) перенесли десять циклов лечения. Среднее количество курсов составило 6,1 (табл. 6).

Таблица 6. Количество проведенных курсов химиотерапии

	6 курсов ХТ %, (n)	≥ 6 курсов %, (n)	10 курсов %, (n)	Всего курсов	Среднее количество курсов
Доцетаксел, n = 48	52,1 (25)	72,9 (35)	4,2 (2)	293	6,1 ± 1,8

Два пациента получили единственное введение химиопрепарата. После введения развилась нейтропения 2-й степени, которая заставила отложить следующий курс ХТ на две недели. После перерыва у пациента сохранялись крайне низкие показатели нейтрофилов. Лечение дальше не продолжалось.

Оценку эффективности терапии проводили с учетом показателя ПСА (снижение ПСА на 50 и 80%, изменение градации болевого синдрома по системе ВОЗ, уменьшение метастатических измеряемых очагов более чем на 25% по критериям RECIST) и оценки качества жизни (увеличение индекса Карновского на 20% и более, продолжительность жизни (общая выживаемость), снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата по остеосцинтиграфии по M.S. Soloway). Токсичность лечения оценивалась по системе NCIC-CTC.

В ответ на лечение доцетакселем снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного до начала лечения отмечено у 21 пациента (43,7%). Из этого числа снижение уровня ПСА ниже 80% зарегистрировано у 4 паци-

ентов (19%). Стабилизация уровня ПСА отмечена у девяти пациентов (18,8%). Прогрессивный рост ПСА определялся 18 больными (37,5%). Результаты изменения ПСА представлены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты изменения ПСА после лечения

Динамика ПСА	% (n)
Снижение ПСА > 50% (%)	43,7 (21)
Снижение ПСА > 80% (%)	19 (4)
Стабилизация ПСА	18,8 (9)
Прогрессирование ПСА	37,5 (18)

Таким образом, общий ответ по уровню ПСА составил 30 пациентов (62,5%).

Продолжительность периода положительного ответа составила среди больных со снижением уровня ПСА более 50% от 4 до 17 мес., в среднем – 6,9 мес. В группе со снижением ПСА более 80% эти цифры составили от 6 до 18 мес., в среднем – 9,1 мес. Среди пациентов со стабилизацией ПСА продолжительность положительного ответа составила в среднем 4,5 (2–8) мес. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Продолжительность ответа по ПСА

	ПСА > 50% (%)	Продолжительность (мес.)	ПСА > 80% (%)	Продолжительность (мес.)	Стабилизация ПСА (%)	Продолжительность (мес.)
Доцетаксел	43,7	6,9 (4–17)	19	9,1 (6–18)	18,8	4,5 (2–8)

Уменьшение размеров лимфоузлов зарегистрировано у 21 больного (43,8%). Из них полная регрессия зафиксирована у 7 (14,6%) больных, частичная регрессия – у 14 (29,2%), стабилизация опухолевого процесса – у 10 (20,8%) больных. Несмотря на проводимое лечение, дальнейшее прогрессирование отмечено у 17 больных (35,4%).

Стабилизация костных метастазов отмечена в 68,8% случаев. Большинство пациентов, входивших в данное исследование, имели, как правило, генерализованный

Таблица 9. Оценка положительного эффекта со стороны пораженных лимфоузлов и костей скелета

	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование	Стабилизация костных метастазов
Доцетаксел	7 (14,6%)	14 (29,2%)	10 (20,8%)	17 (35,4)	68,8% (33)

костный метастатический процесс, что соответствовало критериям Soloway 3–4. Оценка динамики со стороны пораженных лимфоузлов и костных метастазов представлена в *таблице 9*.

Среди пациентов с метастазами в печень эффект регрессии получен в одном случае из двух: произошло уменьшение на 65% количества и площади метастазов. Во втором случае отмечена стабилизация очагов печени. У одного больного с метастазами в легкие также установлена стабилизация метастатического поражения.

Определяющий критерий эффективности ХТ представлен продолжительностью жизни больных после окончания лечения, которая составила в группе монотерапии доцетакселом $15,9 \pm 6,8$ мес.

Проанализированы показатели одногодичной и двухгодичной выживаемости. Одногодичная выживаемость составила 54,2% ($n = 26$). Двухгодичная выживаемость составила 22,9% ($n = 11$). Данные продолжительности жизни предоставлены в *таблице 10*.

Таблица 10. Общая выживаемость больных

	Доцетаксел, $n = 48$
Общая выживаемость, мес.	$15,9 \pm 6,8$
Одногодичная выживаемость, % (n)	54,2 (23)
Двухгодичная выживаемость, % (n)	22,9 (11)

Улучшение качества жизни основывалось на снижении градации болевого синдрома по шкале ВОЗ и повышении статуса активности по системе Карновского на 20%. Эффект в отношении боли принимался во внима-

ние при снижении болевого индекса на 1 пункт от исходного, сохраняющегося в течение как минимум 3 недель. Данный эффект зафиксирован у 21 больного (43,8%). Качество жизни претерпело изменение в положительную сторону у 9 пациентов, что составило 18,8% (*табл. 11*).

Таблица 11. Изменение качества жизни больных после ХТ

Объективный ответ	Таутакс (доцетаксел), $n = 48$
Снижение градации боли	43,8% (21)
Улучшение качества жизни	18,8% (9)

Заслуживающие внимания побочные эффекты лечения в нашем исследовании были представлены гематологической и негематологической токсичностью. Превалировали явления гематологической токсичности: нейтропения 2–3-й степени – 18,8% (21 пациент), анемия 2-й степени – 6,25% (3 пациента), тошнота 1-й степени – 43,7% (10 пациентов), диарея 1-й степени – 22,9% (11 пациентов), слабость 2-й степени – 12,5% (6 пациентов), синдром задержки жидкости 1–2-й степени – 31,3% (15 пациентов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная схема демонстрирует продолжительный ответ на лечение, период общей выживаемости, удовлетворительную переносимость терапии. Таким образом, режим монотерапии доцетакселом является безопасным и хорошо переносимым при достаточно высокой эффективности.



ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М., 2016: 9–145. / Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2014. M., 2016: 9–145.
- Pagliarulo V et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2012, 61: 11–25.
- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European Urology*, 2012 Jun, 61(6): 53–66.
- Алексеев Б.Я., Андрианов А.Н. Возможности и механизмы действия гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология*, 2013, 1: 34–43. / Alekseev B.Y., Andrianov A.N. Prospects and mechanisms of action of hormone therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya*, 2013, 1: 34–43.
- Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid H-P, Wiegel T, Zattoni F. Recommendations for the treatment of prostate cancer. *European Association of urology*, 2011.
- Bubley G, Carducci M, Dahut W. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 3461–3467.
- Berry WR, Beer TM. Weekly docetaxel in the elderly, outcomes in men with androgen independent prostate cancer >70 vs < 70 years of age. Program and abstracts of the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 31–3, 2003. Chicago, Illinois. Abstract, 2996.
- Crawford DE, Rosenblum M, Ziada AM et al. Overview: hormone-refractory prostate cancer. *Urology*, 1999, 54(6A Suppl): 1–7.
- Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. *European Urology Supplements*, 2003, 2: 1–2.
- Earhart RH. Docetaxel (Taxotere): preclinical and general clinical information. *Semin Oncol*, 1999, 26: 8–13.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

ИНТЕНСИВНО-ПРЕДЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Статья посвящена результатам изучения нового мультикиназного ингибитора регорафениба у больных рефрактерным метастатическим раком толстой кишки. По данным двух рандомизированных исследований III фазы, препарат достоверно увеличивает общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и контроль заболевания больных мКРР с прогрессированием после предшествующей стандартной химио- и таргетной терапии. Эффективность регорафениба не зависела от статуса KRAS опухоли, других биомаркеров, а также режимов предшествующей терапии и проведенных ранее линий лечения: выигрыш в выживаемости регистрировался во всех подгруппах пациентов. Основными нежелательными явлениями в группе регорафениба были ладонно-подошвенный синдром, слабость, диарея, анорексия, изменения голоса, повышение артериального давления, мукозит и сыпь/шелушение. Большинство нежелательных явлений регистрировались в начале курса лечения и хорошо контролировались за счет снижения дозы или временного прекращения приема препарата, кумулятивной токсичности не отмечено. Две широкомасштабные наблюдательные программы подтвердили эффективность регорафениба в реальной клинической практике.

Ключевые слова: рефрактерный метастатический колоректальный рак, поздние линии терапии, регорафениб.

E.V. ARTAMONOVA, MD

FSBI Blokhin Russian Oncologic Scientific Center of the Ministry of Health of Russia

NEW POSSIBILITIES OF THERAPY OF INTENSIVELY PRETREATED METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS

The review deals with research of new multikinase inhibitor regorafenib used for treatment of chemorefractory metastatic colorectal cancer. Regorafenib inhibits various protein kinases implicated in oncogenesis, angiogenesis, and the tumour microenvironment. In two placebo-controlled, randomized, phase III trials (CORRECT and CONCUR) treatment with regorafenib has demonstrated statistically significant improvements in terms of overall survival, progression-free survival and disease control rates when compared with placebo in pretreated patients. Correlative analyses suggest a clinical benefit favouring regorafenib across various patient subgroups including subgroups defined by KRAS mutational status and other biomarkers. The most common grade ≥ 3 adverse events were hand-foot syndrome, fatigue, diarrhea, hypertension and rash/desquamation. The benefit provided by regorafenib was observed in two open-label, single-arm studies (REBECCA and CONSIGN) performed in the real-world setting.

Keywords: chemorefractory metastatic colorectal cancer, late treatment lines, regorafenib.

Рак толстой кишки по-прежнему занимает третье место в структуре заболеваемости и четвертое место в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире. Ежегодно эта опухоль выявляется более чем у 1 360 000 человек и является причиной более 693 000 смертельных исходов, что позволяет считать данную патологию очень серьезной медицинской и социальной проблемой [1, 2]. Примерно у 25% пациентов в момент установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы [3, 4], а из числа радикально прооперированных больных еще у 40–60% в дальнейшем происходит диссеминация процесса. Таким образом, отдаленные метастазы выявляются не менее чем в половине случаев.

Необходимо отметить, что в последние годы, благодаря разработке мультидисциплинарных подходов, интенсификации режимов химиотерапии (ХТ) и совершенствованию хирургической техники, метастатический колоректальный рак (мКРР) перестал считаться неизлечимым заболеванием, и определенная часть больных с изолированным поражением печени и/или легких может надеяться на выздоровление: по данным контролируе-

мых и наблюдательных исследований, 5-летняя выживаемость после R0-резекции метастазов в печени составляет 20–45% [5–8]. Однако подавляющее большинство больных мКРР имеют нерезектабельные метастазы, которые никогда не станут резектабельными. Целью лечения в таких случаях является максимальное продление жизни при сохранении ее качества.

Основой ХТ мКРР по-прежнему являются фторпири-мидины, оксалиплатин и иринотекан. Доказано, что использование всех трех эффективных цитостатиков у одного пациента в течение «истории его лечения» (последовательно или в виде комбинаций) достоверно увеличивает продолжительность жизни [9]. Кроме того, достигнутый в последнее десятилетие прогресс связан с интеграцией таргетных агентов – блокаторов ангиогенеза и рецепторов эпидермального фактора роста – в системную терапию мКРР. Блокада ангиогенеза эффективна независимо от наличия или отсутствия мутации RAS; бевацизумаб (антиVEGF-A MKA) может назначаться и в 1-й, и во 2-й линиях лечения в комбинации с любым режимом химиотерапии, афлиберцепт (рекомбинантный протеин, «ловушка» VEGF-A, VEGF-B и PIGF) зарегистри-

рован во 2-й линии в комбинации со схемой FOLFIRI. У больных без мутации RAS возможно применение как антиангиогенных препаратов, так и блокаторов EGFR (МКА панитумумаб и цетуксимаб). Последние могут использоваться в 1-й и 2-й линиях лечения с определенными режимами ХТ (комбинации на основе инфузионного 5-фторурацила FOLFOX и FOLFIRI, а также один иринотекан) или самостоятельно, в виде монотерапии, в поздних линиях [10–12]. Только что, в июле 2016 г., онлайн были опубликованы обновленные рекомендации ESMO по лечению КРР, обсуждавшиеся на WGIC-2016 (Всемирный конгресс по опухолям желудочно-кишечного тракта, проходивший в начале июля 2016 г. в Барселоне). Эксперты специально отметили, что относительный выигрыш от назначения антиEGFR-моноклональных антител (МКА) в 2-й линии в комбинации с инфузионным дуплетом или в 3–4-й линии в монотерапии примерно одинаков [12].

Доказано, что использование всех трех эффективных цитостатиков у одного пациента в течение «истории его лечения» (последовательно или в виде комбинаций) достоверно увеличивает продолжительность жизни

Таким образом, в результате большого количества разноплановых клинических исследований сложилась достаточно стройная концепция терапии больных мКРР с нерезектабельными метастазами. В большинстве случаев в первой линии назначается один из химиотерапевтических дуплетов + МКА, значительно реже используется триплет FOLFOXIRI + бевацизумаб (эта схема обеспечивает серьезный выигрыш у больных с мутацией BRAF). Основным принципом терапии второй линии является смена цитостатика (с оксалиплатина на иринотекан и наоборот) ± таргетные препараты. К сожалению, даже при применении самых современных режимов химио- и таргетной терапии рано или поздно наступает прогрессирование болезни, а реальные лекарственные возможности оказываются практически исчерпанными в двух первых линиях. При этом значительная часть пациентов находится в удовлетворительном или даже хорошем общем состоянии и хочет продолжать лечение, однако до последнего времени эффективных опций системной терапии, достоверно увеличивающих продолжительность жизни интенсивно-предлеченных больных мКРР, практически не существовало [13]. Исключение составляли лишь антиEGFR МКА у больных без мутации RAS, если они не применялись в 1–2-й линиях в комбинации с цитостатиками. Ситуация принципиально изменилась с появлением нового таргетного препарата регорафениб, который достоверно увеличил продолжительность жизни больных мКРР с прогрессированием после всех одобренных видов терапии в широкой популяции пациентов (независимо от наличия/отсутствия мутаций RAS).

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И РАННИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования в области биологии опухолей показали, что развитие и прогрессирование рака толстой кишки связано с вовлечением и активацией большого числа различных сигнальных путей и рецепторных тирозинкиназ. Этот процесс весьма многогранен и касается:

■ **непосредственно опухолевых клеток** (речь идет об онкогенезе и пролиферации, опосредованных сигнальным путем EGFR-PI3K/AKT/mTOR, а также о независимой от EGFR активации белков RAF, MEK и ERK при мутациях RAS, или пролиферации опухоли в результате активации рецептора тромбоцитарного фактора роста PDGFR, тирозинкиназ KIT и RET);

■ **микроокружения опухоли** (рецепторы PDGF расположены не только на опухолевых клетках, но и на клетках микроокружения, а активация PDGFR с дальнейшей передачей сигнала по пути RAS/RAF/MAPK приводит к стимуляции ангиогенеза, метастазирования и структурной поддержки опухоли; важную роль в этих процессах играет также активация рецепторов фактора роста фибробластов FGFR);

■ **неоангиогенеза**, опосредованного тремя типами рецепторов сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGFR 1, 2 и 3), а также TIE2.

При этом, с одной стороны, в исследованиях бевацизумаба и афлиберцепта было доказано, что продолжение антиангиогенной терапии после первого прогрессирования достоверно увеличивает выживаемость больных мКРР [14–19]. Этот факт свидетельствует о целесообразности длительного применения антиангиогенной стратегии. С другой стороны, в крови больных мКРР, получающих ХТ по схеме FOLFIRI + бевацизумаб, перед прогрессированием отмечается значительное увеличение уровня различных факторов роста, включая bFGF (фактор роста фибробластов), PGF (плацентарный фактор роста), HGF (фактор роста гепатоцитов) и PDGF (тромбоцитарный фактор роста) [20], что требует назначения препаратов более широкого спектра действия. Недавно эта важнейшая проблема в значительной мере была решена в результате создания нового мультикиназного ингибитора регорафениба.

В июле 2016 г. онлайн были опубликованы обновленные рекомендации ESMO по лечению КРР, обсуждавшиеся на WGIC-2016 (Всемирный конгресс по опухолям желудочно-кишечного тракта, проходивший в начале июля 2016 г. в Барселоне)

В доклинических исследованиях, включавших модели рака толстой кишки, было показано, что регорафениб ингибирует значительное число различных тирозинкиназ, вовлеченных в регуляцию и активацию онкогенеза (KIT, RET, RAF1, BRAF и BRAF_{v600E}), ангиогенеза (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 и TIE2) и опухолевого микроо-

Таблица 1. Предшествующая терапия в исследовании CORRECT

	Регорафениб + ОПТ n = 505	Плацебо + ОПТ n = 255
Число предшествующих линий терапии по поводу метастатического КРР:		
• 1–2	135 (27%)	63 (25%)
• 3	125 (25%)	72 (28%)
• ≥ 4	245 (49%)	120 (47%)
Предшествующая терапия бевацизумабом	505 (100%)	255 (100%)
Предшествующая терапия прекращена по прогрессированию на:		
• Фторпиримидины	421 (83%)	221 (87%)
• Бевацизумаб	403 (80%)	214 (84%)
• Иринотекан	405 (80%)	229 (90%)
• Оксалиплатин	278 (55%)	160 (63%)
• Панитумумаб или цетуксимаб (или оба)	219 (43%)	107 (42%)
Время от диагностики метастазов		
• Медиана (мес.)	31,0	29,9
• < 18 мес.	91 (18%)	49 (19%)
• > 18 мес.	414 (82%)	206 (81%)

кружения (*PDGFR* и *FGFR*), т. е. обладает комплексным действием, включающим не только блокаду ангиогенеза и микроокружения, но и прямой антипролиферативный эффект [21].

В международном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы CORRECT оценили эффективность монотерапии регорафенибом у больных с прогрессирующим рефрактерным мКРР и полностью исчерпанными возможностями терапии

В исследованиях I фазы, проведенных на широком спектре диссеминированных солидных опухолей, была достигнута максимально переносимая доза препарата – по 160 мг/сут в течение 3 нед. с перерывом 1 нед. Основными видами токсичности оказались ладонно-подошвенный синдром, артериальная гипертензия, диарея [22].

Препарат принимается однократно во время завтрака с низким содержанием жиров, что увеличивает его концентрацию на 36% по сравнению с приемом натощак. Напротив, при приеме пищи с высоким содержанием жиров концентрация активных метаболитов регорафениба снижается. Регорафениб метаболизируется в печени цитохромом CYP3A4, а также UGT1A9, причем его активные метаболиты могут быть восстановлены микрофлорой желудочно-кишечного тракта, что приводит к реабсорбции препарата (печеночно-кишечная рециркуляция). В результате средний период полувыведения регорафениба составляет от 20 до 30 ч [22].

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГОРАФЕНИБА III ФАЗЫ

Обнадёживающие результаты применения регорафениба у интенсивно-предлеченных больных мКРР в рамках ранних программ [23] послужили основой для проведения двух широкомасштабных исследований препарата при этой патологии.

Многоцентровое исследование III фазы CORRECT

В международном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы CORRECT оценили эффективность монотерапии регорафенибом у больных с прогрессирующим рефрактерным мКРР и полностью исчерпанными возможностями терапии [24]. Включались пациенты, ранее получившие все стандартные виды лечения и прогрессирующие непосредственно на последней линии или в течение не более 3 мес. после ее окончания (n = 760); участвовали центры из Европы, Америки, Азии и Австралии. Поскольку исследование проводилось в различных странах, то сами режимы специально не оговаривались, но больные в обязательном порядке должны были получить все цитостатики (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) и бевацизумаб, а при отсутствии мутации KRAS – еще и антиEGFR МКА цетуксимаб или панитумумаб (табл. 1). В критериях отбора также были статус ECOG 0-1 и ожидаемая продолжительность жизни не менее 3 мес. Больные рандомизировались на две группы 2:1: первая группа (n = 505) получала регорафениб + оптимальную поддерживающую терапию (ОПТ), вторая – плацебо + ОПТ (n = 255). Необходимо особо отметить, что первичной конечной точкой исследования являлась общая выживаемость (ОВ), вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота объективного ответа (ЧОО), контроль заболевания (КЗ = объективный ответ + стабилизация) и без-опасность.

Сравниваемые группы были сбалансированы по всем основным прогностическим характеристикам, включая пол, возраст, расу (подавляющее большинство – европейцы), регион, статус ECOG, локализацию первичной опухоли, мутационный статус и гистологию. Данные по

Таблица 2. Результаты исследования CORRECT

	ОР* [95% ДИ]	Регорафениб + ОПТ n = 136	Плацебо + ОПТ n = 68	P
Общая выживаемость (ОР*, медиана в мес., p)	0,77 [0,64–0,94]	6,4 мес.	5,0 мес.	0,0052
ВБП** (ОР, медиана в мес., p)	0,49 [0,42–0,58]	1,9 мес.	1,7 мес.	< 0,0001
Объективный ответ, %		1,0%	0,4%	0,19
Контроль заболевания, %		41%	15%	<0,0001

* Отношение рисков. ** Выживаемость без прогрессирования.

предшествующей терапии приведены в *таблице 1*, половина больных имела в анамнезе 4 и более линии лечения по поводу метастатической формы болезни, 100% ранее получали бевацизумаб.

Показано, что регорафениб достоверно увеличивает продолжительность жизни интенсивно-предлеченных больных мКРР по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией: снижение риска смерти составило 23% (HR = 0,77; 95% ДИ 0,64–0,94; $p = 0,0052$), медианы ОВ – 6,4 и 5,0 мес. соответственно (*табл. 2, рис. 1*). Подгрупповой анализ показал, что выигрыш от назначения регорафениба регистрировался во всех подгруппах независимо от характера предшествующей терапии, числа линий и мутационного статуса (*рис. 2*).

Выживаемость без прогрессирования была также достоверно выше в группе регорафениба по сравнению с плацебо: снижение риска прогрессирования и смерти достигло 51% (HR = 0,49; 95% ДИ 0,42–0,58; $p < 0,0001$) (*табл. 1, рис. 3*). Интересно, что абсолютные различия в медианах ВБП были небольшими, однако этот показатель имеет известные ограничения, связанные с самим определением (оценивается точка, соответствующая прогрессированию половины больных). Поэтому если, как в случае с регорафенибом, существенный выигрыш от нового препарата имеет несколько меньший процент пациентов (около 40%, *рис. 3*), то медианы ВБП не будут значительно различаться, а в целом выигрыш будет весьма существенным.

Частота регрессий опухоли была низкой в обеих группах (1,0 и 0,4% только частичных регрессий), однако контроль заболевания, включающий объективный ответ + стабилизацию, при применении регорафениба достигался в 2,7 раза чаще (41 и 15%, $p < 0,0001$) (*табл. 1*).

Как мы уже говорили ранее, эффективность регорафениба не зависела от мутационного статуса. Мутации KRAS были обнаружены у 54,1% больных в группе регорафениба и у 61,6% в группе плацебо. Регорафениб увеличил показатели выживаемости как при диком типе

Рисунок 1. Общая выживаемость в исследовании CORRECT

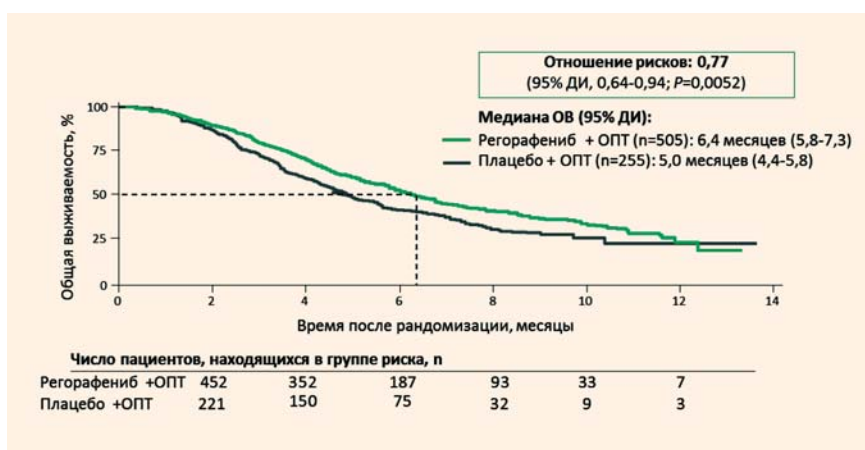


Рисунок 2. Подгрупповой анализ общей выживаемости в исследовании CORRECT: преимущества регорафениба во всех подгруппах

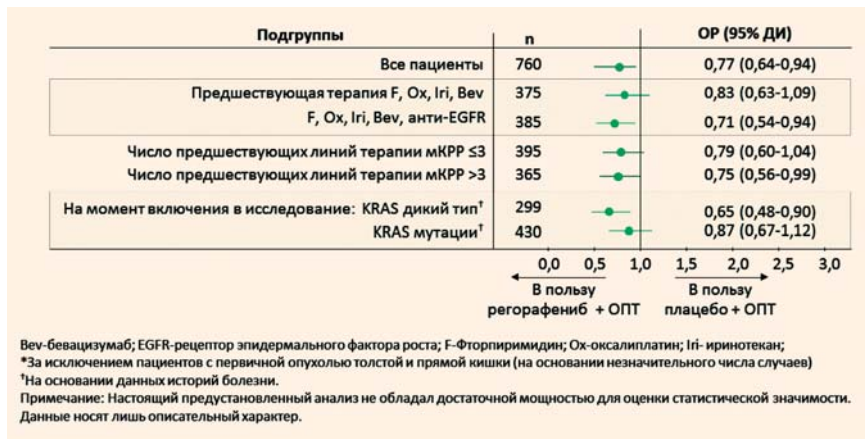


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования в исследовании CORRECT

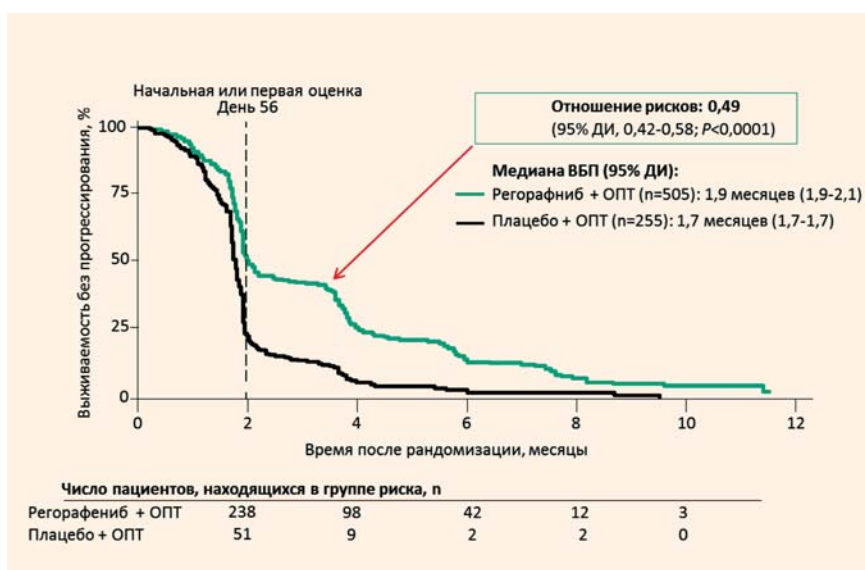


Таблица 3. Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании CORRECT

	Регорафениб + ОПТ (n = 500)			Плацебо + ОПТ (n = 253)		
	Все ст.	3-я ст.	4-я ст.	Все ст.	3-я ст.	4-я ст.
Слабость	47%	9%	<1%	28%	5%	<1%
ЛПС	47%	17%	0	8%	<1%	0
Диарея	34%	7%	<1%	8%	1%	0
Анорексия	30%	3%	0	15%	3%	0
Изменения голоса	29%	<1%	0	6%	0	0
Повышение АД	28%	7%	0	6%	1%	0
Мукозит полости рта	27%	3%	0	4%	0	0
Сыпь или шелушение	26%	6%	0	4%	0	0
Тошнота	14%	<1%	0	11%	0%	0
Снижение веса	14%	0	0	2%	0	0
Лихорадка	10%	1%	0	3%	0	0

KRAS (медиана ОВ 7,3 мес. vs плацебо 5,0 мес., $OR = 0,653$; 95% ДИ 0,476–0,895; медиана ВБП 2,0 мес. vs плацебо 1,8 мес., $OR = 0,475$; 95% ДИ 0,362–0,623), так и у больных с мутацией (медианы ОВ для регорафениба и плацебо составили 6,2 и 5,1 мес., $OR = 0,867$; 95% ДИ 0,670–1,123; медианы ВБП для регорафениба и плацебо – 1,9 и 1,7 мес., $OR = 0,525$; 95% ДИ 0,425–0,649) [25].

Профиль безопасности соответствовал полученным ранее данным, отдельные виды токсичности 3–4-й степени чаще отмечались в группе регорафениба по сравнению с контролем (табл. 3): частота слабости 3-й степени составила 9 и 5%, 4-й степени – 1 и < 1%; ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) только 3-й степени – 17 и 1%; диареи 3-й степени – 7 и 1%, 4-й степени < 1% только в группе регорафениба; гипертензии 3-й степени – 7 и 1%. Только в группе регорафениба встречались такие нежелательные явления 3-й степени, как мукозиты (3%) и сыпь (6%), интересным нежелательным явлением было также изменение голоса, которое встречалось у 29% пациентов, получавших регорафениб, однако преимущественно 1–2-й степени (3-й степени < 1%). Частота других видов токсичности была очень низкой. Необходимо отметить, что большинство нежелательных явлений регистрировались в начале курса лечения и регрессировали в результате коррекции дозы или временного прекращения приема препарата. Явлений кумулятивной токсичности в процессе длительного приема регорафениба не выявлено [26, 27].

В исследовании CORRECT проводилось изучение качества жизни с использованием опросника EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30), разработанного для онкологических больных, а также оценивался параметр общей усталости по шкале самооценки

связанного со здоровьем качества жизни HRQoL (Health-Related Quality of Life). Существенных различий по этим показателям между сравниваемыми группами не отмечено [28].

Таким образом, исследование CORRECT стало первой успешной широкомасштабной научной программой, в которой была убедительно продемонстрирована возможность продления жизни больных интенсивно-предлеченным мКРР. По результатам этого исследования препарат был рекомендован для терапии пациентов с прогрессирующим, рефрактерным к предшествующему лечению метастатическим раком толстой кишки.

Исследование III фазы CONCUR (азиатская популяция)

Переносимость и эффективность некоторых препаратов, применяемых для лечения КРР, в европейской и азиатской популяциях существенно различается, а в исследовании CORRECT лишь незначительная часть пациентов (14%) имела азиатское происхождение (причем 90% из них – из Японии). Поэтому еще одно рандомизированное исследование III фазы CONCUR [29] было проведено прицельно в Азиатском регионе (включено 204 больных, более 80% – из Китая). Это исследование имело такой же дизайн, как и предыдущее (сравнивались регорафениб + ОПТ vs плацебо + ОПТ), первичная конечная точка – общая выживаемость. Поскольку доступность биологических агентов в реальной клинической практике этих стран далека от 100%, то в отличие от CORRECT в исследовании CONCUR включались в т. ч. больные, которые не имели таргетной терапии в анамнезе (41 и 38% по группам соответственно), основное требование – прогрессирующий мКРР и не менее двух предшествующих линий лечения.

Как и в первой программе, регорафениб достоверно увеличил все оцениваемые показатели эффективности, включая общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и контроль заболевания при рефрактерном мКРР (табл. 4). Снижение риска смерти при назначении регорафениба составило 45%, снижение риска прогрессирования и смерти по результатам оценки ВБП оказалось беспрецедентно высоким для такой тяжелой популяции пациентов и достигло 69%.

Таблица 4. Результаты исследования CONCUR

	ОР [95% ДИ]	Регорафениб + ОПТ n = 136	Плацебо + ОПТ n = 68	P
ОВ (ОР, медиана в мес., p)	0,55 [0,40–0,77]	8,8	6,3	0,00016
ВДП (ОР, медиана в мес., p)	0,31 [0,42–0,58]	3,2	1,7	<0,0001
Объективный ответ, %		4,0	0	0,045
Контроль заболевания, %		51	7	<0,0001

Преимущества регорафениба по общей выживаемости отмечены во всех подгруппах больных, независимо от пола, возраста, количества пораженных органов и систем, числа предшествующих линий лечения, статуса ECOG, особенностей течения заболевания и темпов прогрессирования (<18 и > 18 мес. от выявления метастазов до включения в исследование). Мутационный статус также не влиял на клинические исходы: выигрыш в выживаемости от назначения регорафениба зарегистрирован как у больных с диким типом KRAS (для общей выживаемости OR = 0,59, 95% ДИ 0,34–1,01; для ВБП OR = 0,43, 95% ДИ 0,26–0,71), так и при наличии мутации KRAS (для общей выживаемости OR = 0,65, 95% ДИ 0,36–1,15; для ВБП OR = 0,15, т.е. снижение риска прогрессирования и смерти в этой подгруппе достигло 85% (!), 95% ДИ 0,08–0,30). Профиль безопасности препарата соответствовал полученным ранее данным [29].

Так как в реальной клинической практике не все 100% пациентов с МКРП получают моноклональные антитела в комбинации с химиотерапией в 1-й и 2-й линиях лечения, особого внимания заслуживают результаты подгруппового анализа, проведенного в исследовании CONCUR в отношении эффективности препарата в зависимости от предшествующей терапии. Как мы уже говорили, 82 пациента не получали никакой таргетной терапии до включения в программу. Выигрыш от назначения регорафениба в этой популяции больных оказался исключительно высоким: при оценке общей выживаемости регорафениб обеспечил снижение риска смерти на 69% по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением (OR = 0,31, 95% ДИ 0,19–0,53).

Таким образом, результаты исследования CONCUR полностью подтвердили полученные ранее данные о том, что назначение регорафениба достоверно увеличивает продолжительность жизни больных метастатическим раком толстой кишки, прогрессирующим после различных схем предшествующего системного лечения. Польза от препарата регистрируется во всех подгруппах больных.

Наблюдательные исследования

Хорошо известно, что проведение рандомизированных клинических исследований часто сопряжено с определенным отбором пациентов по анамнезу, общему состоянию, сопутствующей патологии и сопутствующей терапии, а ранее существовали ограничения еще и по возрасту. Именно поэтому переносимость и, соответственно, эффективность некоторых режимов химиотерапии в ежедневной клинической практике у соматически ослабленных больных может несколько отличаться от данных, полученных в рандомизированных исследованиях. Для исключения такого дисбаланса в открытом проспективном однорукавном исследовании IIIb фазы CONSIGN оценили безопасность и эффективность применения регорафениба в широкой когорте больных МКРП [30].

В исследовании CONSIGN участвовали 188 центров из 25 стран, было включено 2 872 пациента, которые прогрессировали после одобренных видов стандартной терапии и сохраняли хорошее общее состояние (ECOG

ОНКОЛОГИЯ



Стиварга®
(регорафениб) таблетки

ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...



СТИВАРГА® достоверно увеличивает общую выживаемость у пациентов с МКРП и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS¹

СТИВАРГА® / STIVARGA®. Международное непатентованное наименование: Регорафениб/Regorafenib. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: — метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) при диком типе KRAS; — неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: — повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; — детский возраст до 18 лет; — беременность и период грудного вскармливания; — тяжелая степень печеночной недостаточности (класс C по классификации Чайлд-Пью); — тяжелая степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: — при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; — при наличии мутации KRAS в опухоли; — при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечения; — при ишемической болезни сердца. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: Очень часто: тромбоцитопения, анемия, кровотечения; повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритема, зуд, кожная сыпь, алоpecia, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, головная боль, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции, астеня/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. Часто: лейкопения, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроинтестинальное повышение активности трансаминаз, тремор, мышечно-скелетная ригидность, протеинурия, гипотиреоз, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомagnesемия, гиперурикемия, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (MNO). Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 12.01.2016 г. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

¹ Собылось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.
1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013; 381: 303–312.
Для специалистов здравоохранения.

L.RU.MKT.SM.03.2016.0274

**АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru**

0–1), 96% получили > 2 режимов предшествующей терапии по поводу метастатической формы заболевания.

В анализ безопасности вошло 2 864 больных, начавших прием препарата. Нежелательные явления > 3-й степени зарегистрированы у 80%, однако только в 57% случаев были расценены как связанные с лечением, включая гипертензию (15%), ладонно-подошвенный синдром (14%), слабость (13%), диарею (5%), гипофосфатемию (5%), изменения лабораторных показателей (повышение билирубина 13%, повышение АСТ 7%, АЛТ 6%, анемию 4%, тромбоцитопению 2% и нейтропению 1%). Из-за токсичности лечение было прекращено у 9% пациентов. Медиана ВБП составила 2,7 мес., различий в зависимости от мутации KRAS не отмечено (медиана ВБП при диком типе KRAS – 2,8 мес., при мутантном – 2,5 мес.).

Заслуживает особого интереса представленный на ASCO-2016 дополнительный анализ эффективности и переносимости регорафениба в зависимости от возраста больных, включенных в исследование CONSIGN [31]. Кривые ВБП в сравниваемых подгруппах были абсолютно одинаковыми: медианы ВБП для больных моложе и старше 65 лет составили 2,7 мес. vs 2,6 мес., моложе и старше 70 лет – 2,7 vs 2,5 мес. Профиль токсичности также существенно различался в зависимости от возраста пациентов.

Еще одно обсервационное исследование REBECCA было также посвящено оценке регорафениба в реальной клинической практике [32]. Из 654 включенных больных у 10% статус ECOG был > 1 (как мы помним, это критерий исключения для предыдущих программ); лечение таких пациентов начинали с редуцированной на 20% дозы регорафениба. Частота любых видов токсичности 3-й степени во всей когорте оказалась даже ниже – 32%, в остальном исследование REBECCA продемонстрировало схожие с данными CONSIGN результаты: медиана ВБП 2,7 мес., медиана ОВ 5,5 мес.

В исследовании CONSIGN участвовали 188 центров из 25 стран, было включено 2 872 пациента, которые прогрессировали после одобренных видов стандартной терапии и сохраняли хорошее общее состояние (ECOG 0–1), 96% получили > 2 режимов предшествующей терапии по поводу метастатической формы заболевания

Таким образом, профиль безопасности регорафениба в широкой популяции пациентов соответствовал данным, полученным в рандомизированных исследованиях. В рутинной клинической практике препарат обеспечил несколько более высокие показатели выживаемости без прогрессирования болезни. Эффективность регорафениба не зависела от мутационного статуса. Дополнительный анализ подтвердил высокую эффективность и хорошую переносимость препарата у больных всех возрастных категорий.

Дополнительные данные по безопасности

Представленный А. Grothey et al. [33] анализ по безопасности показал, что кумулятивная токсичность у регорафениба практически отсутствует, а осложнения чаще развиваются в начале терапии. В связи с данными особенностями был разработан эффективный алгоритм контроля нежелательных явлений [34]. В соответствии с этим алгоритмом в течение первых 2 мес. терапии рекомендован еженедельный контроль АД, ЛПС, кожной сыпи и слабости, а также оценка функции печени каждые 2 недели. Это позволяет своевременно назначить соответствующую терапию и – при необходимости – редуцировать суточную дозу регорафениба с 160 до 120 мг (первый уровень), затем до 80 мг (второй уровень) или прервать лечение с возобновлением после купирования нежелательных явлений. В долгосрочном периоде такой контроль позволяет улучшить переносимость и повысить эффективность терапии.

В двух метаанализах, объединивших исследования II и III фаз при различных злокачественных опухолях, приведены сводные данные по переносимости регорафениба. Интересно, что частота развития артериальной гипертензии и ЛПС при мКРП была наименьшей по сравнению с другими нозологиями [36, 36].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК И АНАЛИЗ БИОМАРКЕРОВ В ИССЛЕДОВАНИИ CORRECT

Важнейшим направлением научной деятельности в области системной терапии злокачественных опухолей является поиск биомаркеров, пригодных для отбора пациентов на лечение определенным таргетным препаратом. К сожалению, в отношении мКРП на сегодняшний день мы можем говорить только о маркерах-предикторах *неэффективности* терапии (речь идет об отсутствии пользы от антиEGFR МКА при мутациях RAS). Маркеров-предикторов ответа на антиангиогенную терапию до сегодняшнего дня так и не найдено (этот факт может расцениваться как определенное достоинство антиангиогенных препаратов, т. к. они применяются независимо от молекулярно-генетических особенностей злокачественной опухоли).

Как мы уже говорили ранее, первичный анализ статуса мутаций KRAS в опухолевой ткани не показал каких-либо различий в эффективности регорафениба. Для определения возможных факторов прогноза у больных предлеченным прогрессирующим мКРП, а также с целью выявления предикторов эффективности регорафениба в этой популяции был проведен ретроспективный эксплораторный анализ циркулирующей ДНК и белковых биомаркеров в образцах плазмы 503 пациентов, включенных в исследование CORRECT [37]. Методом BEAMing оценивали мутации KRAS, PIK3CA и BRAF в циркулирующей ДНК опухоли, а также измеряли концентрацию 15 протеинов: ангиопоэтина-2; интерлейкина-8; плацентарного фактора роста; растворимых TIE-1; VEGFR1; VEGF-A; VEGF-C; VEGF-D; VEGF-A, изоформа 121; макрофагального колониестимулирующего факто-

ра и др. Частота мутаций BRAF была низкой, поэтому корреляционный анализ не проводился. Статус мутаций KRAS и PIK3CA, а также концентрация циркулирующей опухолевой ДНК не влияли на клинический выигрыш от назначения регорафениба: препарат увеличивал выживаемость во всех подгруппах пациентов. При однофакторном анализе только высокий уровень TIE-1 коррелировал с увеличением ОВ по сравнению с низким уровнем, однако эта ассоциация оказалась незначимой при многофакторном анализе.

В двух метаанализах, объединивших исследования II и III фаз при различных злокачественных опухолях, приведены сводные данные по переносимости регорафениба. Интересно, что частота развития артериальной гипертензии и ЛПС при мКРР была наименьшей по сравнению с другими нозологиями

Таким образом, исследование подтвердило эффективность регорафениба во всех подгруппах пациентов независимо от молекулярно-генетических особенностей опухоли и уровня тех или иных биомаркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема увеличения продолжительности жизни больных метастатическим колоректальным раком является одной из важнейших в современной онкологической науке. В ежегодном отчетном докладе 2014 г. комитет экспертов ASCO подчеркнул необходимость проведения «...исследований, которые бы привели к клинически значимым для пациентов результатам» (такими результатами были названы статистически значимое увеличение общей выживаемости, улучшение качества жизни или и то и другое). *Общая выживаемость была выбрана в качестве первичной конечной точки* экспертами четырех рабочих групп ASCO (по изучению рака молочной железы, поджелудочной железы, легких и толстой кишки) [38].

В современных условиях химиотерапия мКРР представляет собой стройную систему персонализированных лечебных алгоритмов, базирующихся на клиническом течении заболевания и учете молекулярно-генетических особенностей опухоли. На более ранних этапах задача увеличения продолжительности жизни больных мКРР успешно решается за счет интенсификации и персонализации 1-й линии лечения, выполнения резекций R0, оптимизации последовательности назначения различных режимов химиотерапии в комбинации с таргетными препаратами в рамках 1-й и 2-й линии, а также проведения различных видов «поддерживающего» лечения. Однако при последующем прогрессировании реальных лекарственных возможностей для интенсивно-предлеченного мКРР до последнего времени не существовало. Так, в систематическом обзоре вариантов «терапии спасения» больных мКРР [39] подавляющее большинство обсуждае-

мых исследований представляли собой однорукавные проспективные или ретроспективные программы, а также исследования II фазы с небольшим числом наблюдений, и только в трех рандомизированных исследованиях III фазы было зарегистрировано достоверное увеличение продолжительности жизни больных. В одном из них оценивался новый фторпиримидин TAS-102 в сравнении с ОПТ, предшествующая терапия должна была включать все цитостатики (5-фторурацил, оксалиплатин и иринотекан), а вот применение антиVEGF и антиEGFR МКА никак не оговаривалось [40]. В другом цетуксимаб увеличил ОВ по сравнению с ОПТ (медианы ОВ 6,1 и 4,6 мес., ОР 0,77, $p = 0,005$), однако перекрест в этом исследовании был запрещен, т. е. пациенты контрольной группы так никогда и не получили антиEGFR МКА [41]. Кроме того, выигрыш от антиEGFR-стратегии ограничен популяцией с диким типом RAS.

Таким образом, регорафениб является единственным на сегодняшний день препаратом, который в двух рандомизированных исследованиях III фазы достоверно увеличил продолжительность жизни больных рефрактерным мКРР. В исследовании CORRECT регорафениб доказал свою эффективность в широкой популяции пациентов с прогрессированием после применения всех одобренных видов терапии (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан, антиVEGF МКА бевацизумаб и антиEGFR МКА цетуксимаб или панитумумаб при диком типе RAS). Выигрыш от назначения препарата распространялся на все подгруппы. Еще одно рандомизированное исследование III фазы CONCUR подтвердило полученные результаты, а подгрупповой анализ продемонстрировал впечатляющее снижение риска смерти, в т. ч. у пациентов, не получавших ранее таргетной терапии (очень важный факт, т. к. в реальной клинической практике иногда встречаются больные, которые по разным причинам не могут получать антиVEGF или антиEGFR МКА). Результаты рандомизированных исследований были подкреплены широкомасштабными наблюдательными программами, подтвердившими высокую эффективность и хорошую переносимость регорафениба в реальной клинической практике.

Регорафениб является единственным на сегодняшний день препаратом, который в двух рандомизированных исследованиях III фазы достоверно увеличил продолжительность жизни больных рефрактерным мКРР

Основным механизмом действия препарата является контроль заболевания (или сдерживание прогрессирования) за счет блокады большого числа тирозинкиназ, участвующих в пролиферации, ангиогенезе, метастазировании и структурной поддержке опухоли (т. е. влияние непосредственно на сами опухолевые клетки, эндотелий и клетки микроокружения). В исследуемой популяции наличие мутаций KRAS не было ни предиктором, ни прогностическим фактором, регорафениб улучшал выживаемость и при KRAS дикого типа, и при мутациях. Расширенный ана-

лиз с изучением циркулирующей опухолевой ДНК и большой панели белковых биомаркеров показал, что эффективность препарата не зависит от выявленных молекулярно-генетических нарушений (возможно, за счет многокомпонентного механизма действия).

Регорафениб внесен во все международные и отечественные рекомендации по лечению метастатического рака толстой кишки, а разработанный алгоритм контроля нежелательных явлений позволяет безопасно назначать препарат в широкой клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*, 2009, 22: 191-7.
3. Myers MH, Gloeckler LA. Cancer patients survival rates. *CA*, 1989, 39: 21.
4. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA*, 1995, 45: 8-30.
5. Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7: 643-650.
6. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*, 2002, 235: 759-766.
7. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4575-4580.
8. Adam R, Barroso C. Impact of the type and modalities of preoperative chemotherapy on the outcome of liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*, 2011, 29: abstr 3519.
9. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1209-1214.
10. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B and Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2014, 25(suppl 3): iii1-iii9.
11. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer, Version 2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
12. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Oncology*, 2016, 0: 1-38, Advance Access published July 7, 2016.
13. Peeters M, Price T. Biologic therapies in the metastatic colorectal cancer treatment continuum—applying current evidence to clinical practice. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38: 397-406.
14. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: Results from a large observational cohort study (BRITE). *J Clin Oncol*, 2008, 26: 5326-5334.
15. Cohn AL, Bekaii-Saab T, Bendell JC et al. Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRITE data on BV beyond progression (BBP). *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 suppl): 3596.
16. Arnold D, Andre T, Bennouna J et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: results of randomized phase III intergroup study. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15 S): abstr. CRA 3503.
17. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R. et al. Afibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur. J. Cancer*, 2014, 50: 320-331.
18. Van Cutsem E, Joulain F, Hoff PM et al. Afibercept plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI in second-line metastatic colorectal cancer: a post Hoc analysis of survival from the phase III VELOUR study subsequent to exclusion of patients who had recurrence during or within 6 months of completing adjuvant oxaliplatin-based therapy. *Targ. Oncol.*, published online 26 dec 2015: doi:10.1007/s11523-015-0402-9.
19. Chau I, Joulain F, Iqbal SU, Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with afibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer*, 2014 Aug 20, 14: 605. doi: 10.1186/1471-2407-14-605.
20. Kopetz S, Hoff PM, Morris JS et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3): 453-9.
21. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*, 2011, 129: 245-55.
22. Moss K, Frost A, Steinbild S et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res*, 2012, 18(9): 2658-67.
23. Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B et al. Regorafenib (BAY 73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br. J. Cancer*, 2012, 106(11): 1722-1727.
24. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2013, 381: 303-12.
25. Van Cutsem E. Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO*, 2012, 30(15 S): p 203s; ASCO 2012. Abstract 3502.
26. Grothey A, Van Cutsem E, Siena S et al. Time course of regorafenib-associated adverse events in the phase III CORRECT study. ASCO GI January 14-16, 2013, San Francisco, CA. Poster 467.
27. Khan G, Moss RA, Braiteh F, Saltzman M. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer: implication for optimal patients management. *Cancer Manage Res*, 2014, 6: 93-103.
28. Siena S, Grothey A, Sobrero A, Falcone A, Ychou M, Lenz HJ, et al. Effects of regorafenib therapy on health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer in the phase III CORRECT study. *Eur J Cancer*, 2013, 49(2): Abstract 2156.
29. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 619-29. doi:10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
30. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz J-F et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2015, 26(suppl. 4): iv117-iv121, abstr. LBA-05.
31. Van Cutsem E, Ciardiello F, Yshour M et al. Regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of age subgroups in open-label phase 3b CONSIGN trial. *ASCO*, 2016, abstr. 3524.
32. Tougeron D, Desseigne F, Etienne PL, Dourthe LM, Mineur L, Paule B, et al. REBECCA: a large cohort study of regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*, 2014, 25(4): iv167-209. doi:10.1093/annonc/mdu333.
33. Grothey A, George S, Van Cutsem E et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patients care. *Oncologist*, 2014, 19(6): 669-80.
34. De Wit M, Boers-Doets CB, Saettini A et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer*, 2014, 22(3): 837-846.
35. Belum VR, Wu S, Lacouture ME et al. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Invest. New Drugs*, 2013, 31(4): 1078-86.
36. Wang Z, Xu J, Nie W et al. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2014, 70(2): 225-31.
37. Tabernero J, Siena S, Sobrero A et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 937-48.
38. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Onc*, 2014, 32(12): 1277-80.
39. Nielsen DL, Palshof JA, Larsen FO et al. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. *Cancer treatment reviews*, 2014, 40: 701-715.
40. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 993-1001.
41. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2040-8.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2016 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2016 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2016 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**

«Пресса России» индекс **27871**

«Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,

РМВС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
651-82-19

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sonet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-16				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2016 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	Без налога (НДС)			–
	Сумма к оплате			6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
		Руководитель предприятия  (Косарева Т.В.)		

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO

С.В. МИШУГИН¹, к.м.н., А.А. ГРИЦКЕВИЧ², к.м.н., И.Г. РУСАКОВ³, д.м.н., профессор¹ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева, Москва² Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва

ЭВОЛЮЦИЯ ИЗУЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАНДРОГЕНОВ

В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) является гормончувствительной опухолью. Благодаря открытию андрогенного рецептора (АР) в клинической практике появились препараты группы антиандрогенов, воздействующие на связывание тестостерона с АР. На протяжении ряда лет появилось несколько поколений данных препаратов и значительно изменились возможности применения данных препаратов. Первые поколения препаратов данной группы (ципротерон, флутамид и бикалутамид) используются в основном при лечении распространенного гормончувствительного РПЖ в комбинации с кастрационной терапией. Однако применение данных препаратов не приводит к увеличению выживаемости у пациентов с РПЖ и не показано при наступлении кастрационной резистентности. Появление энзалутамида (антиандроген II поколения), действующего на уровне ядра опухолевой клетки, позволило достоверно увеличить выживаемость пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) и значительно улучшить результаты лечения пациентов с мКРРПЖ. В настоящее время идет изучение возможности применения энзалутамида вместе с кастрационной терапией у пациентов с гормончувствительным РПЖ.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, андрогенный рецептор, антиандрогены, ципротерон, флутамид, нилутамид, бикалутамид, энзалутамид.

S.V. MISHUGIN¹, PhD in medicine, A.A. GRITSKEVICH², PhD in medicine, I.G. RUSAKOV³, MD, Prof.¹ City Clinical Hospital №57, Moscow; ² Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow; ³ МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва

DEVELOPMENT AND CLINICAL EFFECTIVENESS OF ANTIANDROGENS IN THE TREATMENT OF ADVANCED PROSTATE CANCER.

Prostate cancer (PCa) is a hormone-sensitive tumor. Due to the discovery of the androgen receptor (AR) it became possible to implement the antiandrogens as drugs blocking testosterone binding to the AR into routine clinical practice. There have been discovered several generations of the antiandrogens over the years and the possibility of using these drugs in clinical practice has significantly changed. First generations of the antiandrogens (cyproterone, flutamide, bicalutamide) are used mainly for the treatment of advanced hormone-sensitive PCa in combination with castration therapy. However these drugs do not increase survival in patients with PCa and are not indicated in terms of castration resistant PCa. Discovery of the enzalutamide (antiandrogen of 2nd generation), acting on the nuclear level of the tumor cell, allowed to increase significantly survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and improve treatment results in patients with mCRPC. At the moment enzalutamide is being studied in combination with castration therapy in patients with hormone-sensitive PCa.

Keywords: metastatic castration-resistant prostate cancer, androgen receptor, antiandrogens, cyproterone, flutamide, bicalutamide, nilutamide, enzalutamide.

В начале прошлого века была обнаружена физиологическая связь между функциями гипофиза, яичек и предстательной железы. Американский врач Чарльз Брентон Хаггинз сделал открытие, установив, что кастрация или применение эстрогенов приводят к обратимой атрофии предстательной железы. Функция и рост железы возобновляются при применении андрогенов. В 1941 г. доктор Хаггинз начал свое знаменитое исследование по лечению мужчин, больных доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы (РПЖ) с помощью андрогенной абляции, совершаемой путем хирургической кастрации или назначением эстрогенов. Тогда же был открыт положительный клинический эффект андрогенной депривации в лечении метастатического РПЖ. За это открытие в 1966 г. доктор Хаггинз был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины [1].

Однако впоследствии стало очевидно, что андрогенная абляция является недостаточной для лечения больных с

распространенными формами рака. Этот факт заставлял ученых и клиницистов продолжать поиски потенциальных точек приложения терапии, и в конце 60-х годов прошлого века был открыт андрогенный рецептор (АР) [2].

Поиск различных молекул, способных заблокировать АР, привел к открытию первого антиандрогена – ципротерона. Впоследствии химическая структура была стабилизирована добавлением ацетатной группы, и появился препарат ципротерона ацетат.

В 70-х гг. был открыт другой препарат уже нестероидного вида – флутамид. И в 1989 г. американская организация FDA одобрила флутамид для лечения распространенных форм рака предстательной железы.

В 1995 г. был одобрен еще один нестероидный антиандроген бикалутамид и годом позже – препарат нилутамид [3–5].

Андрогенный рецептор принадлежит к группе стероидных рецепторов, суперсемьи ядерных рецепторов.

Его функция регулируется путем связывания с андрогенами, которые инициируют последовательное конформационное изменение рецептора, затрагивающее взаимодействие рецептора с белками и прямое взаимодействие рецептора с ДНК. Эндогенные андрогены в основном представлены тестостероном и дигидротестостероном (ДГТ). Помимо первичных и вторичных половых органов, АР экспрессируется клетками различных тканей организма [6].

Были обнаружены две функции АР, которые играют ключевую роль в регуляции трансактивации гена мишени, – это активация функции N-терминального домена 1 (AF1) и активация C-терминального домена 2 (AF2). AF1 является лиганд-независимым сигнальным путем и играет первичную роль в трансактивации гена-мишени. AF2 является лиганд-зависимым сигнальным путем и выполняет ограниченные функции [7].

Несвязанный андрогенный рецептор в основном находится в цитоплазме, как и любой типичный стероидный рецептор. АР ассоциирован с комплексом т. н. белков теплового шока (Heat Shock Proteins) через взаимодействие с лиганд-связывающим доменом (ЛСД). Андрогены, агонисты или антагонисты располагаются в лиганд-связывающем кармане цитозольного АР и прикрепляются к его лиганд-связывающему домену. Далее рецептор проходит через серию конформационных изменений, в результате чего белки теплового шока диссоциируют от АР. После этого трансформированный АР проходит димеризацию, фосфорилируется и транслоцируется в ядро. Транслоцированный рецептор далее прикрепляется к элементам андрогенного ответа на промоторе гена, ответственного за ответ на андрогенное воздействие. Вовлечение других транскрипционных ко-факторов (включая ко-активаторы и ко-репрессоры) дополнительно способствует трансактивации АР-регулируемой экспрессии генов. Все эти сложные процессы инициируются путем лиганд-индуцированного конформационного изменения в лиганд-связывающем домене. Лиганд-специфическое вовлечение ко-регуляторов может быть ключевым звеном усиления

агонистической или антагонистической активности лигандов андрогенного рецептора в результате применения антиандрогенов [7].

Ципротерон – это стероидный антиандроген, который конкурентно блокирует связывание тестостерона или ДГТ с АР. Ципротерон блокирует АР, который экспрессируется клетками предстательной железы, а также АР, экспрессируемый гипоталамусом и гипофизом. Таким образом, ципротерон блокирует обратное действие андрогенов на уровне гипоталамо-гипофизарной оси, тем самым приводя к повышению уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ). Экспрессия ЛГ приводит к усилению синтеза тестостерона и в итоге снижает способность ципротерона конкурировать за АР и блокировать андрогенную стимуляцию.

Ципротерона ацетат был разработан именно вследствие данного свойства ципротерона. Препарат имеет двойной механизм действия, он конкурирует с ДГТ за связывание с АР, а также ингибирует секрецию гонадотропинов. Таким образом, снижается уровень циркулирующих андрогенов и эстрогенов, наряду с уровнем ЛГ.

Так как ципротерона ацетат снижает уровень тестостерона, это приводит к снижению и последующей потере либидо и сексуальной функции. Известна роль ципротерона в развитии сердечно-сосудистых осложнений, гиперплазии печени – в 1989 г. было сообщено впервые о фатальном гепатите [8]. Эти негативные аспекты терапии ципротероном стимулировали поиск альтернативных нестероидных, или чистых, антиандрогенов, которые бы не обладали центральными блокирующими свойствами. Чистые антиандрогены блокируют АР без агонистических или антагонистических воздействий на синтез гормонов [9].

Флутамид стал первым нестероидным андрогеном, вовлеченным в клинические исследования. Впоследствии были разработаны нестероидные антиандрогены бикалутамид и нилутамид. Неоспоримым преимуществом этих молекул стал тот факт, что они лишены собственной гормональной активности и потому не влияли на либидо или потенцию. Однако впоследствии был доказан факт мини-



*Когда рак переходит в стадию мКРПН,
меняется только лечение*

- КСТАНДИ достоверно увеличивает общую выживаемость при сохранении качества жизни¹
- КСТАНДИ отодвигает время до начала химиотерапии с нескольких месяцев до нескольких лет¹
- КСТАНДИ хорошо переносится, его просто и удобно принимать^{1,2}

Кстанди
энзалутамид

То, что действительно имеет значение при мКРПН*

АО «Аstellас Фарма»
Россия, 109147, Москва,
ул. Марксистская, 16.
Тел.: +7 (495) 737-07-56

1. Beer TM et al. N Engl J Med 2014; 371: 424–33.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди для медицинского применения (ЛП-003605 от 04.05.2016).
Информация для специалистов здравоохранения с распространением на

специализированных мероприятиях.
Перед применением препарата Кстанди ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению (доступна на www.gfb.gostminzdrav.ru).
Номер регистрационного удостоверения ЛП-003605, 04.05.2016.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

* для таргетной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРПН)

RUS-06.2016/XTA/BORGES/004 XTD/2016/0003/RU

мального проникновения нестероидных андрогенов через гематоэнцефалический барьер и последующее повышение уровня тестостерона.

Флутамид является аналогом арилпропионамида, только с антиандрогенными свойствами. Он полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте после перорального приема и проходит значительный метаболический переход до его активной формы – 2-гидроксифлутамида и продукта гидролиза 3-трифторметил-4-нитроанилина. Гидроксифлутамид имеет период полувыведения около 8 ч. Гидролиз амидных связей представляет собой основной метаболический путь выведения активных метаболитов. По своему механизму действия блокировать связывание с АР флутамид имеет в два раза больший потенциал, чем ципротерона ацетат [7].

В единственном исследовании было показано, что нет значимого различия в эффективности лечения флутамидом и кастрацией у больных с метастатическим РПЖ и ПСА менее 100 нг/мл. При более высоком уровне ПСА флутамид уступает кастрации [9]. В крупном рандомизированном исследовании (1 387 больных) по сравнительной оценке эффективности добавления флутамида к орхэктомии у больных метастатическим РПЖ не выявлено каких-либо преимуществ такого лечения с точки зрения противоопухолевого эффекта в сравнении с монотерапией. Отмечено развитие кишечных расстройств и анемии у больных, получавших флутамид.

Нилутамид – это аналог нитроароматической формы флутамида. Нилутамид выводится из организма только путем собственного метаболизма, в основном за счет редукции ароматической нитро-группы. Хотя гидролиз одной из карбонильных функций имидазолиндиона был определен, нилутамид менее подвержен метаболизму в печени, чем амидные связи гидроксифлутамида. Это приводит к более длительному периоду полувыведения нилутамида, составляющего около 2 дней. Однако нитро-анион-свободные радикалы, формирующиеся во время редукции, могут быть ассоциированы с гепатотоксичностью, особенно при использовании относительно высоких доз, необходимых при андрогенной блокаде. В целом нилутамид обладает рядом нежелательных явлений, которые ограничивают его использование, такие как пневмонит и отсроченная адаптация к темноте [10].

Бикалутамид – аналог арилпропионамида. Он заменил флутамид и нилутамид в качестве антиандрогена в выборе метода лечения распространенного РПЖ. Бикалутамид не такой гепатотоксичный препарат, как флутамид и нилутамид, и обладает более длительным периодом полувыведения, равным приблизительно 6 сут, что позволяет принимать его в более низких дозах один раз в день. Бикалутамид обладает схожей с флутамидом химической структурой с наличием амидных связей. Такое отличие позволяет избежать нитроредукции, наблюдаемой с молекулой нилутамида. Пострегистрационные исследования открыли антиандрогенную активность, которая закреплена полностью за R-изомерами бикалутамида. (R)-бикалутамид имеет почти в 4 раза большую аффинность к АР предстательной железы, чем гидроксифлутамид, и имеет

наиболее предпочтительный профиль безопасности в сравнении с другими антиандрогенами.

Бикалутамид в дозе 150 мг/сут сравнивали с кастрацией в двух исследованиях (в общей сложности 1 435 больных) с местнораспространенным или метастатическим РПЖ. Выживаемость больных с метастатическим процессом оказалась меньше, чем при кастрации, хотя разница составила всего 6 нед. В случае местнораспространенного процесса достоверной разницы в эффективности лечения доказано не было. К настоящему времени не подтверждено существенной разницы с кастрацией по качеству жизни [11].

Бикалутамид, как и флутамид, относится к нестероидным антиандрогенам, т.е. реализует свой противоопухолевый эффект в результате взаимодействия с андрогенными рецепторами, однако с отличающимися механизмами активации и аффинитета. Показано, что опухоли, ставшие резистентными к терапии флутамидом в результате длительного лечения, остаются чувствительными к бикалутамиду. Отмечена более низкая токсичность бикалутамида в виде снижения либидо, развития диареи, но более частое появление развития гинекомастии и мастодинии [12].

Отсутствие удовлетворенности клиницистов в эффективности антиандрогенов и невозможность увеличить выживаемость пациентов при их использовании заставляло продолжать поиск в выявлении препаратов третьего поколения, активных в условиях гиперэкспрессии АР.

Энзалутамид – синтетический, нестероидный, чистый антиандроген, зарегистрированный для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Препарат был зарегистрирован в США в 2012 г. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в мае 2016 г.

Энзалутамид был открыт и разработан Чарльзом Соьерсом из клиники MSKCC и Майклом Джангом из Калифорнийского Университета.

Энзалутамид имеет аффинность к АР примерно в 5–8 раз выше, чем бикалутамид. В отличие от бикалутамида энзалутамид не промотирует транслокацию АР в клеточное ядро и дополнительно блокирует связывание АР с ДНК и белками ко-активаторами. Таким образом, препарат не только является антиандрогеном, но и блокатором сигнальных путей АР.

В сравнительном доклиническом исследовании на моделях КРРПЖ энзалутамид подавлял связывание АР с ДНК и синтез ПСА и РНК, в то время как бикалутамид стимулировал эти процессы, а поскольку ПСА является геном-мишенью для АР и его синтез является маркером активности АР, то появилось теоретическое обоснование и последующее экспериментальное и клиническое подтверждение для возможности получения дополнительно клинического успеха [13–19].

Два больших клинических двойных слепых рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых протокола III фазы AFFIRM и PREVAIL доказали клиническую эффективность энзалутамида в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы как до, так и после химиотерапевтического лечения. По данным этих исследований, энзалутамид

достоверно увеличивает выживаемость у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы как до, так и после химиотерапии [20–23].

В дополнение в марте 2011 г. был начат клинический протокол II фазы, сравнивающий энзалутамид и бикалутамид у пациентов, давших прогрессию на терапии аналогами ЛГРГ или хирургической кастрации. В исследовании фазы 2 TERRAIN энзалутамид по сравнению с бикалутамидом продемонстрировал достоверное увеличение выживаемости без прогрессии – медиана выживаемости без прогрессии составила 15,7 мес. для энзалутамида по сравнению с 5,8 мес. для бикалутамида (ОР = 0,44 (95% ДИ: 0,34–0,57); $p < 0,0001$); увеличение на 9,9 месяца. Таким образом, энзалутамид достоверно снижает риск прогрессии у пациентов с мКРПЖ на 56% по сравнению с бикалутамидом. Также достоверное превосходство над бикалутамидом было продемонстрировано в отношении всех дополнительных показателей эффективности: пропорция пациентов со снижением уровня ПСА на 50% и больше (82 против 21%, $p < 0,001$), пропорция пациентов со снижением уровня ПСА на 90% и больше (56 против 5%, $p < 0,001$), время до ПСА-прогрессирования (19,4 против 5,8 мес.; ОР = 0,28; $p < 0,0001$), выживаемость без рентгенологической прогрессии (медиана не достигнута против 16,4 мес.; ОР = 0,51; $p < 0,001$). Таким образом, данные исследования TERRAIN подтверждают целесоо-

бразность применения энзалутамида по сравнению с бикалутамидом у пациентов с метастатическим, кастрационно-резистентным раком предстательной железы [24].

Энзалутамид обладает схожим с другими нестероидными антиандрогенами хорошо корректируемым профилем безопасности. Период полувыведения энзалутамида составляет примерно 6 дней.

В течение трех последних десятилетий антиандрогены являются важной и неотъемлемой частью комплексной медикаментозной терапии распространенного РПЖ, однако в связи с появлением новых дополнительных возможностей медикаментозного влияния на андрогенную ось и дополнительными возможностями цитостатической терапии роль антиандрогенов первого поколения практически полностью нивелировалась. В ногу с открытиями современной науки в области молекулярной биологии и генетики шло и продолжает свое движение развитие новых препаратов данной группы.

На сегодняшний день, как показывают результаты доклинических исследований, рандомизированных протоколов, а также на основе современных международных клинических рекомендаций и большого клинического опыта, мы можем утверждать, что энзалутамид – наиболее эффективный и безопасный антиандроген для лечения распространенного кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы.



ЛИТЕРАТУРА

- Denmeade SR, Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. *Nature reviews. Cancer*, 2002 May, 2(5): 389–96. doi:10.1038/nrc801. PMID 12044015.
- Gao W. Androgen receptor as a therapeutic target. *Advanced drug delivery reviews*, 2010, 62(13): 1277–84. doi:10.1016/j.addr.2010.08.002. PMID 20708648.
- Singh SM, Gauthier S, Labrie F. Androgen receptor antagonists (antiandrogens): structure-activity relationships. *Current medicinal chemistry*, 2000 Feb, 7(2): 211–47. doi:10.2174/0929867003375371. PMID 10637363.
- Williams L, Thompson LD, Seethala RR, Weinreb I, Assaad AM, Tuluc M, Ud Din N, Purgina B, Lai C, Griffith CC, Chiosea SI. Salivary duct carcinoma: the predominance of apocrine morphology, prevalence of histologic variants, and androgen receptor expression. *The American journal of surgical pathology*, 2015 May, 39(5): 70513. doi:10.1097/pas.0000000000000413. PMID 25871467.
- Haendler B, Cleve A. Recent developments in antiandrogens and selective androgen receptor modulators. *Molecular and cellular endocrinology*, 2011, 352(1–2): 79–91. doi:10.1016/j.mce.2011.06.002. PMID 21704118.
- Gao W. Peptide antagonist of the androgen receptor. *Current pharmaceutical design*, 2010, 16(9): 1106–13. doi:10.2174/138161210790963850. PMID 20030610.
- Gao W, Kim J, Dalton JT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nonsteroidal androgen receptor ligands. *Pharmaceutical Research*, 2006 Aug, 23(8): 1641–58. doi:10.1007/s11095-006-9024-3. PMC 2072875. PMID 16841196.
- Kasper P. Cyproterone acetate, a genotoxic carcinogen? *Pharmacol. Toxicol.*, 2001, 88: 223–231.
- Eisenberg MA, Blumenstein BA, Crauford ED et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N. Eng. J. Med.*, 1998, 98: 1036–1042.
- Dijkman GA, Janket RA, De Reijke TM et al. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer and significance of early prostatic antigen normalization. *J Urology*, 1997, 158: 160–163.
- Iversen P, Tyrrel CJ, Kaisary A et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer, 6.3 years of follow up. *J Urol*, 2000 Nov, 164(5): 1579–82.
- Рак предстательной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, Ю.Н. Соловьева, М.Ф. Трапезникова. М., 2002, С. 427. 12. / Prostate gland cancer. Ed. by N.E. Kushlinsky, Y.N. Soloviev, M.F. Trapeznikova. M., 2002, p. 427.
- Kim TH, Jeong JW, Song JH, Lee KR, Ahn S, Ahn SH, Kim S, Koo TS. Pharmacokinetics of Enzalutamide, an Anti-prostate Cancer Drug, in rats. *Archives of Pharmacol Research*, 2015 Nov, 38(11): 2076–82. PMID 25956695.
- Medivation's MDV3100 Shown to Be Effective in a Preclinical Model of Hormone-Refractory Prostate Cancer. Press release. Medivation, Inc. 2007-02-26. Retrieved 2009-05-10.
- FDA approves new treatment for a type of late stage prostate cancer. Press release. United States Food and Drug Administration. 2012-08-31.
- Azvolinsky A. FDA Approves Enzalutamide (Xtandi) for Late-Stage Prostate Cancer. *Cancer Network*, 2012 September, 4.
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*, 2009 May, 324(5928): 787–90. doi:10.1126/science.1168175. PMC 2981508. PMID 19359544.
- Rodriguez-Vida A, Chowdhury S, Sternberg C, Rudman S, Galazi M. Enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, 2015, 9: 3325–39. doi:10.2147/DDDT.S69433. ISSN 1177-8881. PMID 26170619.
- Antonarakis ES. Enzalutamide: The emperor of all anti-androgens. *Transl Androl Urol*, 2013, 2(2): 119–120. PMC 3785324. PMID 24076589. NCT01288911. ClinicalTrials.gov, United States National Institutes of Health. Retrieved 2011-11-06. A Study of MDV3100 Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer.
- NCT01288911. ClinicalTrials.gov, United States National Institutes of Health. Retrieved 2011-11-06. A Study of MDV3100 Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer.
- NCT00974311. ClinicalTrials.gov, United States National Institutes of Health. Retrieved 2009-10-29. Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy (AFFIRM).
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, September 2012, 367(13): 1187–97. doi:10.1056/NEJMoa1207506. PMID 22894553.
- ClinicalTrials.gov, United States National Institutes of Health. Retrieved 2011-11-06. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL). NCT01212991.
- Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, van Os S, Hasabou N, Wang F, Bhattacharya S, Heidenreich A, Phung. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncology*, 2016, 17(2): 153–163.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-ТИМОЗИН- α 1

В НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В статье освещены результаты опыта клинического применения нового отечественного препарата на основе рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозин- α 1 (ФНО-Т) в комбинации с режимами химиотерапии FAC и PA на неоадьювантном этапе лечения больных раком молочной железы IIB–IIIB стадии. В отличие от стандартного подкожного метода введения авторами было предложено применять рекомбинантный ФНО-Т перитуморально с целью максимального воздействия препарата непосредственно на зону опухоли, перитуморальную ткань. При перитуморальном введении рекомбинантного ФНО-Т по 200 000 МЕ в 1–5-й дни каждого курса лечения на фоне химиотерапии выявлено достоверное увеличение частоты объективных эффектов, в т. ч. за счет увеличения частоты полных регрессий. По данным морфологического исследования выявлено: увеличение числа наблюдений лечебного патоморфоза III–IV степени, снижение числа микрососудов в опухоли по сравнению с первичной опухолью. Исследование иммунного статуса больных в динамике демонстрирует, что предложенный метод перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина- α 1 оказывает иммунокорригирующее действие за счет влияния на Т- и В-клеточное звено иммунной системы.

Ключевые слова: рак молочной железы, рекомбинантный фактор некроза опухоли-тимозин- α 1, неоадьювантная химиотерапия, перитуморальное введение, неоангиогенез.

L.YU. VLADIMIROVA, MD, Prof., N.A. PODZOROVA, E.M. NEPOMNYASCHAYA, MD, Prof., E.YU. ZLATNIK, MD, Prof., I.A. NOVIKOVA, E.P. ULYANOVA

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

THE POSSIBILITY OF USING TUMOR NECROSIS FACTOR-THYMOSIN- α 1 IN NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER

The article covers the results of clinical application of a domestic drug based on recombinant tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 (TNF-T) combined with chemotherapy FAC and PA during neoadjuvant treatment of patients with breast cancer IIB-IIIB stage. In contrast to the standard subcutaneous application method, the authors proposed peritumoral administration of TNF-T to maximize the drug's action directly on the tumor, peritumoral tissue. TNF-T 200000 IU peritumorally on days 1–5 of each treatment course during chemotherapy showed significant increase in objective effect rate, including increase in frequency of complete regressions, and decrease in frequency and intensity of chemotherapy complications. Morphological examination revealed an increase rate of medical pathomorphosis grade III-IV, decreased number of microvessels in tumor in comparison with primary tumors. Study of immune status of patients in dynamics shows that the proposed method of peritumoral application of recombinant hybrid protein of tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 has an immunocorrective effect because of its effect on T- and B-cell component of the immune system.

Keywords: breast cancer, recombinant hybrid protein of tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1, neoadjuvant chemotherapy, peritumoral application, angiogenesis.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения рака молочной железы (РМЖ) является одной из актуальных в современной онкологии. Рак молочной железы занимает первое место в онкологической заболеваемости женщин. Особое место занимают исходно неоперабельные местнораспространенные формы РМЖ. В Российской Федерации местнораспространенные формы составляют 24,3% всех случаев впервые диагностированного РМЖ [1, 2]. При данной распространенности онкологического процесса выполнение радикальной операции невозможно без предварительного системного лечения, которое способно уменьшить размеры опухоли. В настоящее время антрациклины и такса-

ны считаются «золотым стандартом» в неоадьювантном лечении РМЖ [3].

Одним из современных направлений развития онкологии является изучение роли цитокиновых препаратов в лечении злокачественных новообразований, в т. ч. рака молочной железы [4]. Если в основу химиотерапии изначально заложено токсическое воздействие на здоровые и больные клетки, то при иммунотерапии эффект осуществляется посредством активации собственных механизмов защиты организма. Сочетание химиотерапии с иммуностимулирующими веществами может значительно снижать токсический и иммуносупрессивный эффект цитостатиков [5]. В этом аспекте представляет интерес рекомбинантный фактор некроза опухоли-тимозин- α 1 (ФНО-Т),

который представляет собой гибридную молекулу двух биологически активных агентов – цитокина фактора некроза опухолей и гормона тимозина. Препарат обладает прямым противоопухолевым действием *in vitro* и *in vivo* на различных линиях опухолевых клеток; угнетает ангиогенез в противоположность ФНО- α , сохраняя при этом способность повышать проницаемость эндотелия сосудов; запускает процесс апоптоза опухолевых клеток, а также активирует каскад химических реакций коагуляционной системы крови [6]. Показана возможность усиления противоопухолевой эффективности цитостатиков при проведении комплексной терапии с фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α) [7]. Благодаря входящему в состав ФНО-Т тимозину- α 1 препарат способен оказывать стимулирующее воздействие на Т-клеточное звено иммунной системы, наиболее значимое для противоопухолевого иммунитета, а также участвует в реакциях гуморального иммунитета [6].

Несомненна важность неоангиогенеза в развитии раковых опухолей. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов в злокачественных опухолях молочной железы связана с неблагоприятным прогнозом [8], а подавление ангиогенеза ведет к торможению опухолевого роста и развитию метастазов. Известно, что развитие и рост злокачественной опухоли осуществляются при непосредственной ее способности продуцировать ангиогенные факторы, стимулирующие неоваскуляризацию [9]. По результатам некоторых исследований были

получены морфологические доказательства эффективности применения аутобиотерапии (аутогемо- и аутоплазмохимиотерапии) с помощью определения микрососудистой плот-

ности в раковых опухолях молочных желез [10, 11]. В настоящее время представляет интерес изучение новых препаратов, способных влиять на неоангиогенез в опухолях.

В отличие от стандартного подкожного метода введения препарата нами было предложено вводить рекомбинантный ФНО-Т перитуморально, т. к., учитывая механизмы действия препарата, мы предполагали получить более выраженный эффект, максимально воздействуя непосредственно на зону опухоли и перитуморальной ткани, местный иммунитет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основными критериями включения больных в исследование были: гистологически верифицированный РМЖ, степень распространения онкологического процесса T1-4N0-2M0, удовлетворительная функция печени, почек, костного мозга, отсутствие отдаленных метастазов, ECOG $\leq$ 1, возраст старше 18 лет. В исследование было включено 82 больных в возрасте от 29 до 69 лет; средний возраст $53,3 \pm 1,1$ год. По возрасту, степени распространения заболевания, спектру сопутствующей патологии, гистологическому и иммуногистохимическому типу существенно не различались. У 41,8% больных менструальная функция была сохранена, 61,2% больных были в менопаузе. Люминальный В (HER2+/-) тип РМЖ наблюдался в 61,6% случаев, HER2-гиперэкспрессирующий тип в 24,8%, тройной негативный и люминальный А типы РМЖ – по 9,8%.

Среди разнообразных специфических и неспецифических регуляторов ангиогенеза ведущая роль, безусловно, принадлежит VEGF-фактору роста эндотелия сосудов, т. к. он стимулирует неоангиогенез в опухолях; участвует в поддержании микрососудистой сети опухоли; препятствует нормальному ответу на опухоль иммунной системы, подавляя созревание дендритных клеток

получены морфологические доказательства эффективности применения аутобиотерапии (аутогемо- и аутоплазмохимиотерапии) с помощью определения микрососудистой плот-

Пациентки были рандомизированы в 2 группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 30 пациенток, которым ФНО-Т вводили перитуморально по 200 000 МЕ в 1

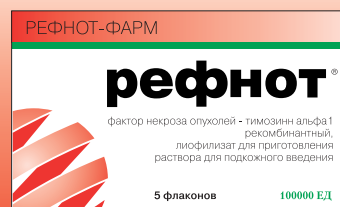


рефнот®

Рекомбинантный Фактор Некроза Опухолей α -тимозин α 1

**Высокоэффективный
препарат (цитокин)
с низкой
токсичностью
для лечения
онкологических
заболеваний**

- Оказывает прямое противоопухолевое действие
- Влияет на количество и активность NK-клеток
- Увеличивает эффективность проводимой химиотерапии



www.refnot.ru

Перед применением ознакомьтесь с Инструкцией
ООО «Рефнот-фарм» Лицензия ФС 99-04-000711 от 16.07.2009
Консультации по применению препарата –
ООО «Клиника онкоиммунологии и цитокинотерапии»
www.oncology-xxi.ru, тел 8-800-100-35-85

Регистрационный номер ЛСР-002477/09 от 27.03.2009 г.

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**

сутки (за 30 мин до введения цитостатиков) и далее 1 раз в день во 2–5-е сутки каждого цикла ХТ. Для неоадьювантной ХТ в обеих группах применяли режимы FAC (5-фторурацил 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфан 500 мг/м²; интервал 21 день) или PA (паклитаксел 175 мг/м² + доксорубин 50 мг/м²; интервал 21 день).

Непосредственный противоопухолевый эффект оценивался по критериям RECIST 1.0, побочные токсические эффекты ХТ оценивали согласно критериям CTC AE 3.0. Для оценки ангиогенеза в опухолях использовали индекс внутриопухолевой микрососудистой плотности (intratumor microvessel density – MVD), который позволяет количественно оценить процесс ангиогенеза в опухоли и определяется стандартным иммуногистохимическим методом с использованием эндотелиальных антител. Микрососуды окрашивали антителами CD34, CD31, VEGF и EGFR. Количество сосудов определяли в каждом поле зрения препарата. CD34 является общим эндотелиальным маркером и дает информацию обо всех сосудах в ткани опухоли – предсуществующих и новообразованных [12]. CD31 – член семейства молекул адгезии поверхностных гликопротеинов, вовлеченный в межклеточные взаимодействия, процессы эмбриогенеза и развития тканей. Маркеры CD34 и CD31 традиционно используются для выявления кровеносных сосудов и оценки плотности этих сосудов в ткани [13].

Среди разнообразных специфических и неспецифических регуляторов ангиогенеза ведущая роль, безусловно, принадлежит VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактору роста эндотелия сосудов, т. к. он стимулирует неоангиогенез в опухолях; участвует в поддержании микрососудистой сети опухоли, препятствуя апоптозу незрелых эндотелиоцитов; препятствует нормальному ответу на опухоль иммунной системы, подавляя созревание дендритных клеток. Для сравнения использовали гистологический материал, полученный при трепанобиопсии опухоли до лечения и послеоперационный материал.

До начала лечения и после проведения 3 циклов неоадьювантной химиотерапии оценивали популяцион-

ный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови. А также исследовали субпопуляционный состав лимфоцитов в ткани опухоли (операционный материал) после химиоиммунотерапии.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакета программ Statistica 10,0.

Результаты непосредственного противоопухолевого эффекта проводимой терапии представлены в *таблице 1*. Процент достижения объективного ответа в виде частичного и полного регресса опухоли и лимфоузлов был выше в основной группе – 80% против 71,7% в контрольной группе ($p < 0,05$). Полный регресс опухоли в основной группе был достигнут в 2,2 раза чаще, чем в группе контроля (16,6 и 7,7% соответственно, $p < 0,05$). У 5,8% пациентов в группе контроля на фоне неоадьювантного лечения было отмечено прогрессирование злокачественного процесса, что не позволило выполнить хирургическое вмешательство. Случаев прогрессирования заболевания в основной группе не наблюдалось, что подтверждено рентгенологически [14].

Метод перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина-α1 оказывает иммунокорректирующее действие за счет влияния на Т- и В-клеточное звено иммунной системы

Достоверных отличий по имеющимся осложнениям после проведенной химиотерапии в сравниваемых группах не выявлено. В основной и контрольной группе больных наблюдались побочные эффекты низкой и средней степени выраженности. Из клинически значимых осложнений наблюдались наиболее часто: нейтропения 2–3-й степени – 18–20% циклов; анемия 1–2-й степени – 4%, диспепсия 1–2-й степени 26–27%, сенсорная полинейропатия 1–2-й степени – 13–14% (при ХТ по схеме PA). Местная реакция на перитуморальное введение ФНО-Т возникала у всех больных основной группы через 6–12 ч в виде очага гиперемии 0–1-й степени слегка болезненного, без инфильтрации, а продолжительность ее варьировала от 24 до 48 ч. У 4 (16%) пациентов отмечалась гипертермия 1–2-й степени через 6–12 ч после введения со снижением до нормальной температуры в течение 24 ч без применения жаропонижающих средств.

Морфологическое исследование опухолевой ткани и перитуморальной ткани больных основной группы показало, что в опухоли под действием ХТ в комбинации с перитуморальным введением рекомбинантного ФНО-Т были выявлены изменения, соответствующие 3–4-й степени лечебного патоморфоза (*рис. 1*). Патоморфоз опухоли под действием цитостатиков является важнейшим показателем эффективности лечения. У больных с полным патоморфологическим эффектом статистически выше показатели 5- и 10-летней общей и беспрогрессивной выживаемости [15]. Согласно классификации выделяют 4 степени лечебного патоморфоза рака молочной

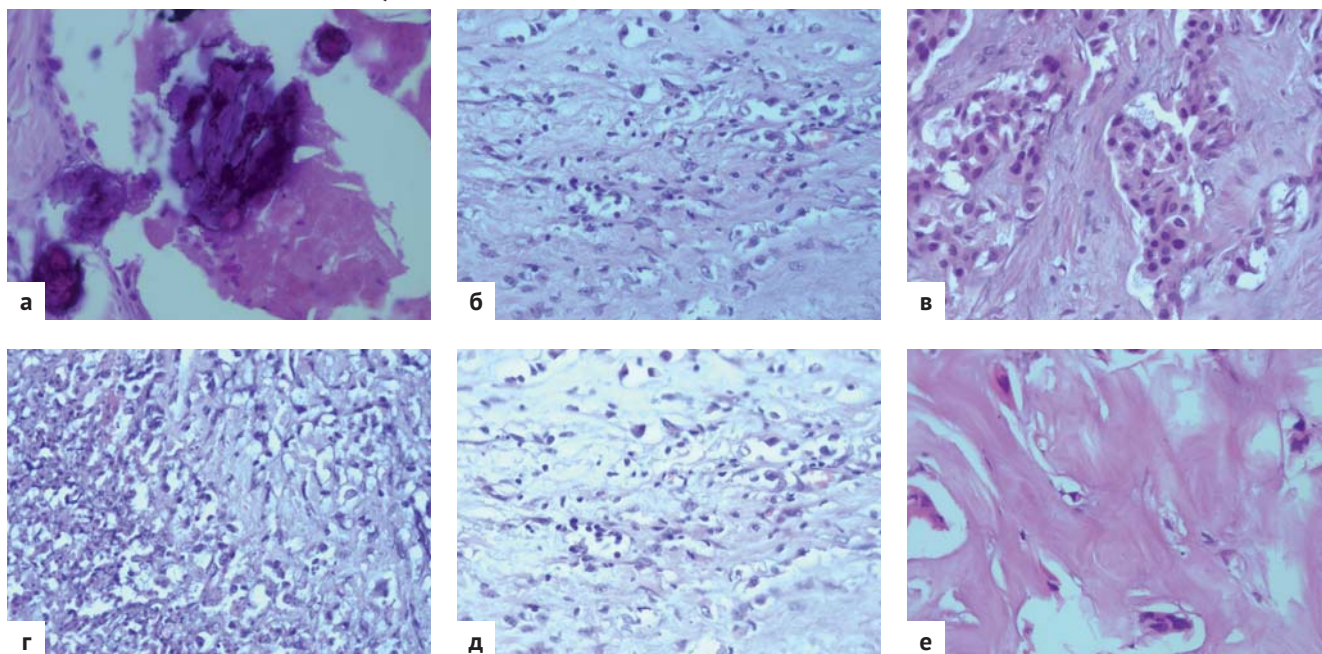
Таблица 1. Непосредственный противоопухолевый эффект неоадьювантного лечения больных основной и контрольной групп

Результаты лечения	Основная группа n = 30		Контрольная группа n = 52	
	Абсолютно	%	Абсолютно	%
Прогрессирование	0	0	3	5,8
Стабилизация	6	20	12	23,1
Частичная регрессия	19	63,4	33	63,4
Полная регрессия	5	16,6*	4	7,7
Частичная + полная регрессия	24	80*	37	71,7

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Рисунок 1. Морфологические изменения в опухоли после применения рекомбинантного ФНО-Т:

а) обширные поля петрификатов на фоне фиброзной ткани; б, д) очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация; в, г) дистрофические изменения раковых клеток; е) одиночные раковые клетки в фиброзной строме (окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$)



железы [16]. В основной группе больных с применением комбинации цитостатиков с иммунным препаратом отмечалось статистически достоверное увеличение числа лечебного патоморфоза III–IV степени по сравнению с контрольной группой: 10 (33,2%) и 9 (17,34%) случаев соответственно ($p < 0,05$), что представлено на *рисунке 2*.

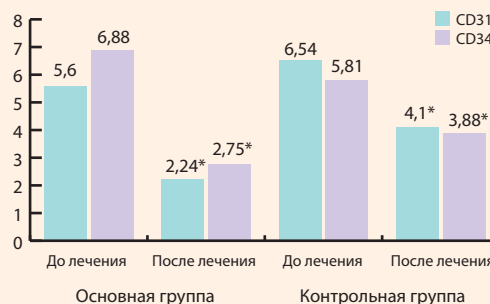
В основной группе больных с применением комбинации цитостатиков с рекомбинантным ФНО-Т отмечалось статистически значимое увеличение частоты наблюдений лечебного патоморфоза III–IV степени по сравнению с контрольной группой: 33,2 и 17,3% соответственно ($p < 0,05$) [17, 18].

Рисунок 2. Степени терапевтического патоморфоза опухоли после курсов НАХТ в основной и контрольной группе больных

* Статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)

После проведенной ХТ в сочетании с рекомбинантным ФНО-Т в ткани опухоли молочной железы было обнаружено, что микроциркуляторная плотность в поле зрения для CD31 снижалась с $5,9 \pm 0,34$ в трепанобиоптатах до $2,24 \pm 0,35$ в операционном материале ($p < 0,05$); для CD34: $6,88 \pm 1,07$ и $2,75 \pm 0,72$ соответственно ($p < 0,05$). В контрольной группе микрососудистая плотность составляла для CD31: $9,54 \pm 0,89$ в трепанобиоптатах и $5,1 \pm 0,59$ в операционном материале ($p < 0,05$); для CD34: $8,2 \pm 0,52$ в трепанобиоптатах и $4,08 \pm 0,41$ в операционном материале ($p < 0,05$) (*рис. 3*).

При морфологическом исследовании образцов тканей больных основной группы в трепанобиоптатах по

Рисунок 3. Внутриопухолевая микрососудистая плотность в трепан-биоптатах и в операционном материале больных основной и контрольной групп

* Отличия достоверны относительно исходных значений ($p < 0,05$)

Таблица 2. Уровень VEGF, EGFR в ткани опухоли больных основной и контрольной групп на фоне лечения

Группы больных	VEGF	EGFR
Основная группа (трепанобиопсия), n = 10	0,62 ± 0,11	0,87 ± 0,13
Основная группа (операционный материал), n = 10	0,11 ± 0,07*	0,18 ± 0,05*
Контрольная группа (трепанобиопсия), n = 10	0,75 ± 0,15	0,83 ± 0,14
Контрольная группа (операционный материал), n = 10	0,57 ± 0,08	0,67 ± 0,11

Примечание: * – различия достоверны по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$).

сравнению с операционным материалом процент VEGF, EGFR был выше (табл. 2).

В биоптатах опухолей без лечения было отмечено преобладание среди иммунокомпетентных клеток, присутствующих в опухоли, CD4 лимфоцитов над CD8 и CD3 клетками. В-лимфоциты были обнаружены в виде единичных клеток и немногочисленных скоплений. CD4+ и CD3+ лимфоциты определялись в виде скоплений. Инфильтрация CD8+ лимфоцитами опухолевой ткани была представлена одиночно расположенными клетками. При исследовании операционного материала у больных основной группы с выявленной II степенью патоморфоза в лимфоидном инфильтрате отмечалось преобладание CD8+ клеток, а уровень CD4+ лимфоцитов существенно не менялся. Данное обстоятельство свидетельствует о достаточно высоком уровне локального иммунного ответа на опухоль. У больных основной группы с 3–4-й степенью патоморфоза опухоли под действием ХТ и рекомбинантного ФНО-Т, введенного перитуморально, лимфоцитарная инфильтрация была плохо выражена, почти отсутствовала. В наблюдениях с сохраненной опухолевой тканью определялась лимфоцитарная инфильтрация различной степени выраженности.

Результаты проведенного исследования отражают достоверное увеличение эффективности неoadъювантной лекарственной терапии больных РМЖ IIB–IIIB стадии при перитуморальном применении рекомбинантного ФНО-Т

Иммунологическое исследование показало, что количество CD3+CD8+ клеток после лечения по схеме РА в комбинации с рекомбинантным ФНО-Т оказалось статистически значимо выше, чем в контрольной группе, получавшей только химиотерапию в режиме РА без исследуемого препарата ($31,5 \pm 2,8$ и $21,7 \pm 2,2\%$ соответственно, $p < 0,05$); при применении химиотерапии в режиме FAC с рекомбинантным ФНО-Т подобных различий не выявлено. Содержание В-клеток с маркером CD20+ при использовании обеих схем химиотерапии снижалось в динамике лечения у больных контрольной группы при использо-

вании режима FAC с $15,5 \pm 0,5\%$ до $13,7 \pm 0,5\%$ и режима РА с $16,7 \pm 0,9\%$ до $12,7 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$). При применении рекомбинантного ФНО-Т в комплексе с обоими вариантами химиотерапии снижения CD20+ не наблюдалось. Так, у больных основной группы, получавших комбинацию режима РА+ФНО-Т, уровень CD20+ после лечения составил $16,0 \pm 1,0\%$, а у получавших FAC + ФНО-Т – $16,4 \pm 1,4\%$ (рис. 4).

Все пациентки основной группы были прооперированы, послеоперационных осложнений, связанных с использованием рекомбинантного ФНО-Т, не отмечено. Медиана наблюдения в основной группе составила $35,6 \pm 1,2$ мес., в группе сравнения – $34,1 \pm 1,1$ мес. Медианы выживаемости в обеих группах не достигнуты. Тем не менее имело место достоверное увеличение показателей 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) на 20% (с 63% в контроле до 83% в основной группе при включении в схему лечения ФНО-Т), log-rank test $p = 0,0477$. Различий в общей выживаемости существенных отличий между группами к настоящему времени не выявлено (рис. 5).

Рисунок 4. Изменения основных показателей клеточного иммунитета у больных раком молочной железы основной и контрольной групп

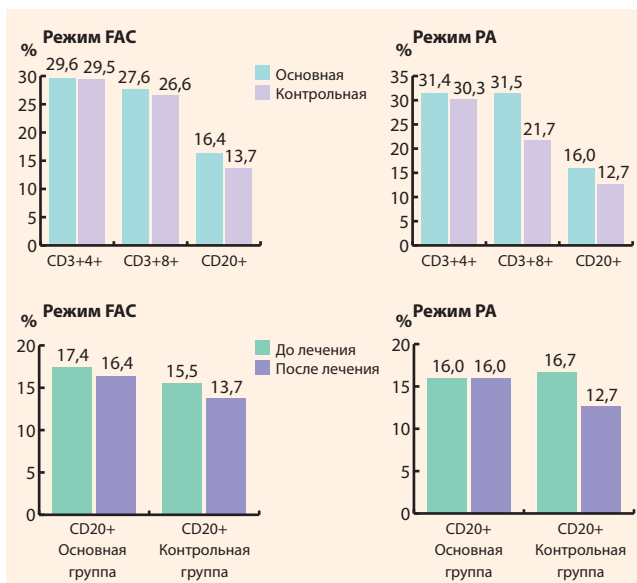
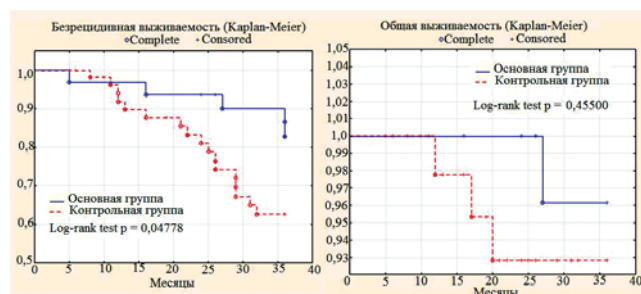


Рисунок 5. Выживаемость больных исследуемых групп



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования отражают достоверное увеличение эффективности неoadъювантной лекарственной терапии больных РМЖ IIB–IIIB стадии при перитуморальном применении рекомбинантного ФНО-Т. Отмечено, что повышается частота достижения объективного противоопухолевого эффекта за счет увеличения случаев полного регресса опухоли. Препарат обладает удовлетворительной переносимостью, не влияет на частоту и степень выраженности системных побочных реакций, местные побочные реакции клинически не значимы и купируются самосто-

ятельно. Применение данной методики позволяет сократить сроки предоперационной терапии, достигнуть увеличения числа наблюдений лечебного патоморфоза III–IV степени, увеличить 3-летнюю БРВ на 20%. Одним из возможных механизмов подобного эффекта является угнетение ангиогенеза в опухоли, проявляющегося снижением числа микрососудов в опухоли. Исследование иммунного статуса больных в динамике демонстрирует, что предложенный метод перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина- $\alpha 1$ оказывает иммунокорректирующее действие за счет влияния на Т- и В-клеточное звено иммунной системы.



ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена» Минздрава России; 2014. / Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care provided to the Russian population in 2013. M.: P.A. Gertsen Research Institute of Oncology, MH RF; 2014.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2013. / Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2011 (morbidity and mortality). M.: P.A. Gertsen Research Institute of Oncology, MH R; 2013.
- Gaui MF, Amorim G, Arcuri RA. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for antracycline-resistant locally advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 1(30): 78–81.
- Платинский Л.В., Брюзгин В.В., Подистов Ю.И. Возможности иммунотерапии в онкологической практике. *Российский биотерапевтический журнал*, 2008, 4(8): 86. / Platinsky L.V., Bryuzgin V.V., Podistov Y.I. Options for immunotherapy in oncology practice. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*, 2008, 4(8): 86.
- Владимирова Л.Ю., Златник Е.Ю. Опыт перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина- $\alpha 1$ при местно-распространенном раке молочной железы IIB–IIIB стадий. *Фундаментальные исследования*, 2014, 7: 921–926. / Vladimirova L.Y., Zlatnik E.Y. Experience with tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 in locally advanced stage IIB–IIIB breast cancer. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2014, 7: 921–926.
- Шмелёв В.А., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Рефнот. Рекомбинантный Фактор Некроза Опухолей-Тимозин- $\alpha 1$, препарат с низкой системной токсичностью для лечения онкологических заболеваний. М.: Рефнот-Фарм, 2010. / Smelev V.A., Khaitov R.M., Pinegin B.V. Refnot. Recombinant tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 with low systemic toxicity for the treatment of cancer. M.: Refnot-Farm, 2010.
- Сысоева Г.М., Даниленко Е.Д., Гамалей С.Г., Батенева А.В. Противоопухолевые свойства композиционного препарата фактора некроза опухоли альфа с производными гематопорфирина. *Сибирский онкологический журнал*, 2010, 6: 36–41. / Sysoeva G.M., Danilenko E.D., Gamaley S.G., Bateneva A.V. Anti-tumor activity of composite agent comprising tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) with hematoporphyrin derivative. *Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal*, 2010, 6: 36–41.
- Гапеев Е.В., Державец Л.А. Уровень опухолевых маркеров, факторов роста, регуляторов неопластического ангиогенеза у больных раком молочной железы. *Здравоохранение*, 2011, 4: 31–33. / Gapeenko E.V., Derzhavets L.A. The level of tumor markers, growth factors, neoangiogenesis regulators in patients with breast cancer. *Zdravookhraneniye*, 2011, 4: 31–33.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Комарова Е.Ф. Некоторые показатели неопластического ангиогенеза в ткани образований прямой кишки различной морфологической структуры. *Российский онкологический журнал*, 2015, 2: 12–18. / Keith O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A., Komarova E.F. Some indicators of neoplastic angiogenesis in the tissue of rectal lesions of various morphological structure. *Rossiyskiy Onkologicheskii Zhurnal*, 2015, 2: 12–18.
- Непомнящая Е.М., Новикова И.А., Гудцова Т.А. Новые морфологические доказательства эффективности аутобиохимиотерапии рака молочной железы. *Известия высших учебных заведений. Северо-кавказский регион. Серия: естественные науки*, 2006, S15: 22–25. / Nepomnyashaya E.M., Novikova I.A., Gudtskova T.A. New morphological evidence for the effectiveness of autobiocchemotherapy of breast cancer. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. The North Caucasus region. Series: Natural Science*, 2006, S15: 22–25.
- Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика. Под ред. Франка Т.А., Завалишиной Л.Э., Пожарисского К.М. М.: Практическая медицина, 2014. / Mammary cancer. Morphological diagnosis and genetics. Ed. by Frank T.A., Zavallishina L.E., Pozharisskiy K.M. M.: Prakticheskaya Meditsina, 2014.
- Должиков А.А., Чурнусов М.И. Ангиогенез в раке молочной железы: клинико-морфологические и прогностические аспекты. *Человек и его здоровье*, 2010, 4: 148–155. / Dolzhikov A.A., Churnousov M.I. Angiogenesis in breast cancer: clinical, morphological and prognostic aspects. *Chelovek i Ego Zdorovie*, 2010, 4: 148–155.
- Нефедова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. *Архив патологии*, 2016, 2(78): 62. doi: 10.17116/patol201678255-62. / Nefedova N.A., Kharlova O.A., Danilova N.V. Markers of angiogenesis in tumor growth. *Arkhiv Patologii*, 2016, 2(78): 62. doi: 10.17116/patol201678255-62.
- Владимирова Л.Ю., Захарова Н.П., Подзорова Н.А. Клинико-рентгенологические результаты лечения больных местно-распространенным раком молочной железы с перитуморальным применением рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина- $\alpha 1$. *Фундаментальные исследования*, 2015, 1(8): 1548–1553. / Vladimirova L.Y., Zakharova N.P., Podzorova N.A. Clinical and radiographic results of treatment of patients with locally advanced breast cancer using peritumoral recombinant tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2015, 1(8): 1548–1553.
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2012. / Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Manikhas A.G. Mammary cancer. Chemotherapy and targeted therapy. M.: MEDpress-inform; 2012.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO Classification of Tumors of the Breast. IARC. World health organization classification of tumors. Lyon: WHO Press, 2012.
- Владимирова Л.Ю., Непомнящая Е.М., Подзорова Н.А., Мягкова В.С., Рядинская Л.А. Некоторые клинико-морфологические аспекты перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина- $\alpha 1$ при местно-распространенном раке молочной железы. *Современные проблемы науки и образования*, 2015, 2(1). (URL: <http://www.science-education.ru/122-17382> дата обращения: 14.06.2016). / Vladimirova L.Y., Nepomnyashaya E.M., Podzorova N.A., Myagkova V.S., Ryadinskaya L.A. Some clinical and morphological aspects of peritumoral application of recombinant tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 in locally advanced breast cancer. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2015, 2(1). (URL: <http://www.science-education.ru/122-17382> date of access: 14.06.2016).
- Vladimirova Lyu, Nepomnyashaya EM, Podzorova NA, Novikova IA, Ulyanova EP, Zakora GI, Bondarenko ES, Przhedetskiy Yu.V. The effect of recombinant tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ on angiogenesis in the tumor and the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract Number for Publication: 1030.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА ТЕТА

В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Анемия является одним из часто возникающих осложнений у больных со злокачественными новообразованиями, характеризуется снижением уровня гемоглобина и возникновением нарушения ряда физиологических и метаболических процессов в организме, ухудшая течение болезни и качество жизни пациентов. Основными причинами снижения уровня гемоглобина являются: индукция анемии опухолью, химиотерапией и анемия хронического воспаления. Наиболее частыми методами лечения являются: переливание эритроцитов, назначение эритропоэзстимулирующих агентов (ЭСА) и препаратов железа. Назначение эритропоэтинов представляется более предпочтительным, принимая во внимание осложнения, связанные с проведением гемотрансфузий. Среди ЭСА первого поколения хорошо известными и изученными являются эритропоэтины альфа и бета. Эритропоэтин тета не является биоаналогом: представлен в виде отдельного продукта. В исследованиях показал не меньшую эффективность лечения анемии у онкологических больных в сравнении с используемым эритропоэтином бета. Дозировка 20 000 МЕ эпозтина тета была достаточной для полного ответа гемоглобина более чем у половины пациентов.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтины, эритропоэтин тета.

O.A. GLADKOV¹, MD, A.V. SNEGOVOY², PhD in medicine

¹ EVIMED LLC, Chelyabinsk

² Blokhin Russian Oncologic Scientific Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

APPLICATION OF ERYTHROPOIETIN THETA IN THERAPY OF ANEMIA IN ONCOLOGIC PATIENTS

Anemia is one of the most frequent complications arising in patients with malignant growths, it is characterized by reduction of hemoglobin level and disturbance of a number of physiological and metabolic processes in the organism, impairing the course of the disease and patients' life quality. The major reasons of the hemoglobin concentration reduction include: anemia induction by the tumour, chemotherapy and chronic inflammation anemia. The most frequent methods of therapy are: red blood cell transfusion, prescription of erythropoiesis-stimulating drugs (ESA) and iron supplements. Erythropoietins indication is the most preferential method taking into account complications related to red blood cell transfusions. Erythropoietins alpha and beta are the most well-known and well-studied among the first generation ESAs. The erythropoietin theta is not a biological analogue. It is represented as a separate product. It demonstrated non-inferiority of anemia treatment in cancer patients as compared to the erythropoietin beta in studies. Dosage of 20 000 IU of erythropoietin theta was sufficient for the full hemoglobin response in more than a half of patients.

Keywords: anemia, erythropoietins, erythropoietin theta.

Одним из частых осложнений больных со злокачественными новообразованиями является анемия, которая характеризуется снижением уровня гемоглобина и возникновением нарушения ряда физиологических и метаболических процессов в организме, что приводит к ухудшению течения болезни и качества жизни пациентов.

По данным крупного ретроспективного исследования, анемия встречается у 39,3% больных со злокачественным новообразованием при первом обращении к врачу, в дальнейшем в процессе 6-месячного лечения их количество увеличивается до 67%. Частота анемии выше у больных со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы (81,4%) и раком легкого (71%) [1]. В ретроспективном анализе влияния редукции доз препаратов платины и отсрочки лечения на общую выживаемость у пациенток III стадии рака яичников было показано, что у 10,9% причиной редукции доз была анемия, что в конечном итоге снижало показатель выживаемости больных [2]. Возраст также имел негативное влияние на выживаемость [3].

Основной причиной возникновения анемии у онкологических больных является индукция анемии опухолью и

химиотерапией. При анемии, связанной с хроническим воспалением, основным механизмом является стимуляция интерлейкином-6 синтеза печенью белка гепсидина, тормозящего всасываемость железа из желудочно-кишечного тракта [4].

Наиболее частыми методами коррекции анемии являются: переливание эритроцитов, назначение эритропоэзстимулирующих агентов (ЭСА) и препаратов железа. Эти методы могут использоваться как по отдельности, так и в комбинации друг с другом. Учитывая осложнения, связанные с проведением гемотрансфузий, назначение ЭСА в комбинации или без препаратов железа представляется более предпочтительным и удобным. Эритропоэтин является гликопротеидом, вырабатываемым перитубулярными фибробластами в корковом слое почек, он активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток предшественников эритроцитарного ряда. Его выработка контролируется фактором, индуцируемым при гипоксии (HIF) [5]. Результаты лечения рекомбинантными эритропоэтинами (РЭ) хорошо изучены. Их применение позволяет почти вдвое снизить частоту гемотрансфузий с 40–50% до 24,7–27% [6, 7]. Эти данные были подтверждены Кохрей-

новским метаанализом, в котором была доказана способность ЭСА уменьшать количество трансфузий [относительный риск (RR) 0,64, 95% CI 0,6–0,68]. Был также показан тренд увеличения качества жизни у пациентов, получающих лечение ЭСА [8]. Вместе с тем, по данным метаанализа [9], выявлено небольшое увеличение тромбоэмболии и смертности, ассоциированной с ЭСА, в лечении анемии у больных со злокачественными новообразованиями. Имеются также данные о роли эритропоэтинов в опухолевой прогрессии [10]. В целом же метаанализ общей выживаемости при использовании ЭСА у пациентов со злокачественными новообразованиями демонстрирует статистически достоверное преимущество такого подхода к коррекции анемии в сравнении с контролем [11].

В настоящее время для лечения используется целый ряд ЭСА, зарегистрированных на территории РФ (табл. 1). Среди ЭСА первого поколения хорошо известными и изученными являются эритропоэтины альфа и бета. Показаниями для их использования являются хроническая почечная недостаточность и стимуляция эритропоэза у онкологических пациентов в процессе проведения химиотерапии. Разработаны и широко применяются не только оригинальные препараты, но и их биоаналоги, производимые на территории РФ. Среди препаратов первого поколения представляет немалый интерес другой представитель ЭСА – эпоэтин тета (Эпоратин). Это обусловлено тем, что препарат был разработан как отдельный продукт и не является биоаналогом существующих лекарственных средств. Он производится в клетках яичника китайского хомячка за счет технологии рекомбинантной ДНК. Содержит рекомбинантный человеческий эритропоэтин в качестве активного вещества и имеет такой же биологический эффект как и эндогенный эритропоэтин. Аминокислотная последовательность соответствует последовательностям эпоэтина альфа, эпоэтина бета и эпоэтина дельта [12].

Эпоратин был изучен в двух рандомизированных исследованиях III фазы. Первое исследование ХМ01-21 было проведено с целью продемонстрировать превосходство эпоэтина тета по сравнению с плацебо в отношении эффективности, а также сравнить профили эффективности и безопасности эпоэтина тета и эпоэтина бета [13]. В исследовании приняли участие 223 больных, которые были распределены равными долями в три группы. В первую группу вошли пациенты, получившие эпоэтин тета, во вторую – эпоэтин бета, в третьей группе пациенты получали плацебо. Лечение проводилось в течение 12 нед. В исследование включались пациенты мужского и женского пола старше 18 лет с солидными опухолями и анемией, вызванной химиотерапией (ХТ) препаратами платины (определяемая как задокументированная концентрация гемоглобина (Hb) ≤ 11 г/л после последнего до включения в исследование цикла ХТ). Первичным критерием эффективности было сравнение уровня Hb (рост гемоглобина ≥ 2 г/л) при условии отсутствия трансфузий в течение предыдущих 4 нед.

Второе исследование – ХМ01-22 имело своей целью продемонстрировать превосходство эпоэтина тета по сравнению с плацебо в отношении эффективности в

Таблица 1. Эритропоэзстимулирующие агенты, зарегистрированные на территории РФ

Первое поколение	Эритропоэтин Альфа	Эпрекс («Джонсон») Бинокрин («Сандоз») Аэприн (Аргентина) Эпокрин (Россия) Эральфон (Россия)
	Эритропоэтин Бета	Рекормон («Рош») Эпостим (Россия) Эритростим (Россия) Эритропоэтин (Россия) Веро-эритропоэтин (Россия)
	Эритропоэтин Тета	Эпоратин («Тева»)
Второе поколение	Дарбопоэтин Альфа	Аранесп («Амджен»)
	Эпоэтин Бета	Мирцера («Рош»)

период терапии [14]. 186 больных были распределены в соотношении 1:1 в две группы. Пациенты в первой группе получали лечение эпоэтином тета, во второй группе – плацебо. Первичный критерий эффективности был аналогичным, как и в исследовании ХМ01-21; отличительным критерием была популяция больных. Так, в исследование ХМ01-22 включались пациенты с солидными опухолями или немиелоидными гематологическими опухолями и анемией, вызванной химиотерапией неплатиновыми препаратами. Эпоратин вводился больным в начальной дозе 20 000 МЕ 1 раз в неделю. Корректировка дозы у пациентов с отсутствием частичного ответа, определяемого как рост уровня гемоглобина ≤ 1 г/л в течение 4 нед., производилась до дозы 40 000 МЕ 1 раз в неделю. В случае отсутствия эффекта на более высокой дозе еще через 4 нед. допускалось увеличение до 60 000 МЕ. Препарат сравнения эпоэтин бета вводился в начальной дозе 150 МЕ/кг веса больного 3 раза в неделю. В случае отсутствия роста уровня гемоглобина ≤ 1 г/л в течение 4 нед., доза препарата могла быть увеличена до 300 МЕ/кг.

Результаты этих двух исследований по первичным критериям эффективности продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий увеличения уровня гемоглобина между эпоэтинами тета и бета. Лечение препаратом эпоэтин тета приводило к статистически значимому росту средних значений гемоглобина по сравнению с плацебо в обоих исследованиях (табл. 2).

Интересными оказались данные по вторичным критериям эффективности, которые предусматривали оценку полного и частичного ответа в зависимости от средней дозы лекарственного препарата (табл. 3). Было выявлено, что средняя недельная доза на момент полного ответа гемоглобина была существенно ниже в группе эпоэтина тета, чем в группе эпоэтина бета. У пациентов с полным ответом в группе лечения эпоэтином тета дозировка 20 000 МЕ эпоэтина тета была достаточной для полного ответа гемоглобина у 52% пациентов, получающих химиотерапию препаратами платины, и у 66,7% пациентов, получающих химиотерапию неплатиновыми препаратами. Как уже было упомянуто выше, использование ЭСА

Таблица 2. Изменение уровня гемоглобина на фоне терапии эпоэтинами (первичный критерий эффективности)

	Исследование ХМ01-21 ХТ препаратами платины			Исследование ХМ01-22 ХТ не платиновыми препаратами	
	Эпоэтин тета (n = 76)	Эпоэтин бета (n = 73)	Плацебо (n = 74)	Эпоэтин тета (n = 95)	Плацебо (n = 91)
Исходный Гб [г/л], среднее ± СО	9,6 ± 1,1	9,5 ± 0,8	9,4 ± 1,2	9,2 ± 1,3	9,1 ± 1,3
Полный ответ Гб без трансфузий, n (%)	50 (65,8)	52 (71,2)	15 (20,3)	69 (72,6)	23 (25,3)
Отношение шансов по сравнению с плацебо (95% CI), значение Р	8,06 (3,89–17,63) < 0,0001	10,25 (4,86–22,83) < 0,0001	–	7,944 (4,182–15,632) < 0,0001	

Таблица 3. Показатели полного и частичного ответа в зависимости от средней дозы лекарственного препарата (вторичные критерии эффективности)

Средняя доза на момент ответа (МЕ/нед)	Исследование ХМ01-21 ХТ препаратами платины			Исследование ХМ01-22 ХТ не платиновыми препаратами	
	Эпоэтин тета (n = 76)	Эпоэтин бета (n = 73)	Плацебо (n = 74)	Эпоэтин тета (n = 95)	Плацебо (n = 91)
Полный ответ, средняя доза ± СО	30,000 ± 12,936	42,230 ± 23,455	n/a	27,681 ± 14,261	n/a
Частичный ответ, средняя доза ± СО	27,826 ± 12,469	39,827 ± 21,831	n/a	24,872 ± 10,659	n/a

может способствовать увеличению частоты тромбозов, тромбоэмболии и смертности, ассоциированной с ЭСА. В этой связи использование эритропоэтина тета в меньшей дозе относительно эритропоэтина бета выглядит особенно привлекательным. Были изучены и обобщены данные по безопасности. Анализ показал, что общая частота развития нежелательных явлений, возникших после начала лечения, была схожей во всех группах лечения. Так, нежелательная лекарственная реакция отмечена у 18,4% в группе пациентов, получающих лечение эпоэтином тета, и у 21,9% больных – эпоэтином бета. Серьезные нежелательные явления, относящиеся к исследуемому препарату, были зарегистрированы у 1,3 и 1,4% больных в группе эпоэтина тета и бета соответственно. Разница оказалась статистически недостоверной.

Таким образом, препарат Эпоратио в двух рандомизированных клинических исследованиях показал не меньшую эффективность лечения анемии у онкологических больных по сравнению с используемым эритропоэтином бета (Рекормон). Дозировка 20 000 МЕ эпоэтина тета была достаточной для полного ответа гемоглобина более чем у половины пациентов. В случае отсутствия частичного ответа, определяемого как рост уровня гемоглобина ≤ 1г/л в течение 4 нед., доза может быть увеличена до 40 000 МЕ 1 раз в неделю, и при отсутствии эффекта еще через 4 нед. возможно введение препарата эпоратио в дозе 60 000 МЕ еженедельно. Подобная последовательная эскалация дозы позволяет расширить возможности эффективной коррекции анемии.



ЛИТЕРАТУРА

- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*, 2004, 40: 2293-2306.
- Liutkauskienė S, Janciauskienė R, Jureniene K, Grizas S, Malonyte R, Juozaityte E. Retrospective analysis of the impact of platinum dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of stage III ovarian cancer patients. *BMC Cancer*, 2015, 15: 105.
- Ania B, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ 3rd. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc*, 1997, 45(7): 825-31.
- M. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol*, 2012, 23: 1954-1962.
- Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother*, 2013, 40(5): 302-9.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, Vercammen E, Rapoport B and for the Epoetin Alfa Study Group. Effects of Epoetin Alfa on Hematologic Parameters and Quality of Life in Cancer Patients Receiving Nonplatinum Chemotherapy: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 2865-2874.
- Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, et al. and For the Aranesp™ 980297 Study Group. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial of Darbepoetin Alfa in Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 94: 1211-1220.
- Bohlus J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98: 708-714.
- Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Kara J et al. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. *JAMA*, 2008, 299(8): 914-924.
- Hedley BD, Allan AL, Xenocostas A. The role of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents in tumor progression. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(20): 6373-80.
- Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al., Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12, 12: CD003407.
- Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other «follow-on» biologics: Update on the European experiences. *Am J Hematol*, 2010, 85(10): 771-780.
- Tjuland SA, Bias P, Elsässer R, Gertz B, Kohler E, Buchner A. Epoetin Theta in Anaemic Cancer Patients Receiving Platinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. *Arch Drug Inf*, 2010 Sep, 3(3): 45-53.
- Tjuland SA, Bias P, Elsässer R, Gertz B, Kohler E, Buchner A. Epoetin Theta with a New Dosing Schedule in Anaemic Cancer Patients Receiving Nonplatinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. *Arch Drug Inf*, 2011, 4(3): 33-41.

Эпэтин тета

Эпоратио

0,5 мл; 1 мл

МЫ ЗНАЕМ, КАК ВАЖНА ПОДДЕРЖКА



ГИБКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ*



ОРИГИНАЛЬНАЯ
МОЛЕКУЛА**



НИЗКАЯ
СТАРТОВАЯ
ДОЗИРОВКА
20 000 МЕ*



ГИБКАЯ
ЭСКАЛАЦИЯ
ДОЗЫ*



ЕВРОПЕЙСКОЕ
КАЧЕСТВО***

Эпоратио. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Торговое название препарата: Эпоратио. **Международное непатентованное название:** эпэтин тета. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** эритропоэза стимулятор. Код АТХ: B03XA01. **Показания к применению:** Лечение анемии, связанной с ХПН, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе. Лечение анемии у пациентов с немиелоидными опухолями, получающих химиотерапию (только п/к введение). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к эпэтину тета или одному из компонентов препарата; беременность; период грудного вскармливания; истинная эритроцитарная аплазия (ИЭЦА); неконтролируемая артериальная гипертензия; недостаточность функции печени, серповидно-клеточная анемия, возраст старше 75 лет; анемия у пациентов со злокачественными опухолями, не получающих химиотерапию и лучевую терапию; анемия при концентрации гемоглобина (Hb) более 12 г/дл (7,45 ммоль/л) у пациентов со злокачественными опухолями, получающих химиотерапию и лучевую терапию; возраст младше 18 лет (опыт применения препарата отсутствует). **Способ применения и дозы:** Лечение анемии, связанной с ХПН, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе: Стадия коррекции концентрации Hb. П/к введение: начальная доза – 20 МЕ/кг 3 раза в неделю. В/в введение: начальная доза – 40 МЕ/кг 3 раза в неделю. Стадия стабилизации концентрации Hb: Поддерживающую дозу корректируют с целью сохранения индивидуальной целевой концентрации Hb в пределах не менее 10 г/дл (6,21 ммоль/л), но не более 12 г/дл (7,45 ммоль/л). Максимальная доза для п/к и в/в введения не должна превышать 700 МЕ/кг в неделю. **Лечение анемии у пациентов с немиелоидными опухолями, получающих химиотерапию:** Только п/к введение. Начальная доза – 20 000 МЕ 1 раз в неделю. Максимальная доза не должна превышать 60 000 МЕ в неделю. Терапия препаратом Эпоратио должна продолжаться до 4 недель после окончания химиотерапии. **Побочное действие:** (Полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению): тромбоз шунта; тромбоцитоз, тромбоэмболические нарушения, истинная эритроцитарная аплазия, кожная сыпь, зуд, крапивница; анафилактические реакции, головная боль, возникновение или усиление уже имеющейся артериальной гипертензии, гипертонический криз с явлениями энцефалопатии (головные боли, спутанность сознания, чувствительные и двигательные нарушения вплоть до тонико-клонических судорог), артралгия, гриппоподобный синдром (особенно в начале терапии). **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-003157.

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

Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эпоратио. Препарат отпускается по рецепту. Для информирования Специалистов Здравоохранения. Не для демонстрации пациентам.

TEVA

ООО «Тева»
Россия, 115054, Москва
улица Валовая, дом 35
Тел.: +7 495 644-22-34
Факс: +7 495 644-22-35
www.teva.ru

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эпоратио. Согласно инструкции, начальная доза эпэтин тета 20 000 МЕ 1 раз в неделю. Увеличение дозы осуществляется в два этапа с шагом 20 000 МЕ через 4 недели.

** По данным Государственного реестра лекарственных средств (grls.rosminzdrav.ru) на 11.08.2016 единственный препарат с МНН эпэтин тета на российском рынке.

*** Производитель Меркле ГмбХ, Германия
Реклама. EPOR-RU-00038-DOK

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, д.м.н., профессор, К.М. НЮШКО, к.м.н., А.С. КАЛПИНСКИЙ, к.м.н.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье представлены данные проведенных клинических исследований с применением сунитиниба с расширенными критериями включения и нерандомизированных исследований, в которых доказана клиническая эффективность сунитиниба у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, несветлоклеточными вариантами мПРК, метастазами в головном мозге, у пожилых пациентов и больных с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе. Несмотря на меньшие показатели частоты объективных ответов, выживаемость без прогрессирования у данной категории больных по сравнению с пациентами со светлоклеточным мПРК оказалась сопоставимой, а общая выживаемость чуть ниже, чем в регистрационном рандомизированном клиническом исследовании.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, сунитиниб.

B.Y. ALEXEEV, MD, Prof., K.M. NYUSHKO, PhD in medicine, A.S. KALPINSKY, PhD in medicine

Gertzen Moscow Scientific and Research Oncologic University – a branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiologic Center of the Ministry of Health of Russia

TARGET THERAPY IN PATIENTS OF LIVER METASTATIC CANCER PATIENTS IN REAL CLINICAL PRACTICE

The article presents the findings of clinical studies with use of sunitinib with advanced inclusion criteria and of non-randomized studies in which sunitinib clinical effectiveness is proved in patients with unfavorable forecast of the therapy course, non clear-cell variants of mRCC, metastases in the brain, in elderly patients and in patients at the terminal stage of the renal insufficiency requiring hemodialysis. Despite lower values of objective response frequency, the survival rate without progressing in this category of patients as compared to patients with small-cell mRCC was comparable and the total survival rate was a little lower than in the registration randomized clinical study.

Keywords: metastatic small-cell cancer, target therapy, tyrosine kinase inhibitors, sunitinib.

В реальной клинической практике популяция больных мПРК более гетерогенна, встречаются пациенты с несветлоклеточными вариантами мПРК, метастазами в головном мозге и с соматическим статусом по шкале ECOG > 1, в связи с чем возникает вопрос об эффективности и целесообразности применения таргетных препаратов у этих больных. В статье представлены данные проведенных клинических исследований с применением сунитиниба с расширенными критериями включения и нерандомизированных исследований, в которых доказана клиническая эффективность сунитиниба у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, несветлоклеточными вариантами мПРК, метастазами в головном мозге, у пожилых пациентов и больных с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе. Несмотря на меньшие показатели частоты объективных ответов, выживаемость без прогрессирования у данной категории больных по сравнению с пациентами, включенными в исследование III фазы, оказалась сопоставимой, а общая выживаемость чуть ниже, чем в регистрационном рандомизированном клиническом исследовании.

Среди злокачественных новообразований мочеполовой системы одно из ведущих мест в мире по заболеваемо-

сти занимает почечно-клеточный рак (ПРК). Так, в 2012 г. зарегистрировано более 337 тыс. первичных больных ПРК и 143 369 пациентов погибло от этого заболевания [1]. В России в 2015 г. зарегистрировано 20 365 новых случаев заболевания ПРК, что составило 3,92% в структуре онкологической заболеваемости. По темпам прироста заболеваемости за последние 10 лет ПРК по-прежнему занимает одно из ведущих мест (29,39%). Абсолютное число умерших от ПРК в России в 2015 г. составило 8 430 человек, причем в последние 3 года впервые отмечен спад смертности на 7,08%, который, вероятно, обусловлен ранней диагностикой и появлением более эффективных методов лечения поздних стадий заболевания [2].

С появлением группы таргетных препаратов прогноз заболевания больных метастатическим ПРК (мПРК) значительно улучшился. В клинических исследованиях II и III фазы таргетные препараты продемонстрировали уникальные результаты: увеличение выживаемости без прогрессирования, а также общей выживаемости больных мПРК при умеренно выраженной токсичности. Однако большинство клинических исследований провели на тщательно отобранной популяции пациентов с преимущественно светлоклеточными вариантами мПРК без метастазов в головном мозге и с соматическим статусом по

шкале ECOG 0-1. В то же время в рутинной практике мы сталкиваемся с больными с несветлоклеточными вариантами ПКР, метастазами в головном мозге и с соматическим статусом по шкале ECOG > 1, в связи с чем возникают вопросы об эффективности и целесообразности применения таргетных препаратов у этой группы больных.

Светлоклеточный вариант ПКР диагностируют более чем у 85% больных мПКР. У большинства из них присутствует мутация гена von Hippel – Lindau (VHL) и активирован патогенетический путь, ассоциированный с фактором, индуцированным гипоксией HIF (HIF – Hypoxia-Inducible Factor) и сосудисто-эндотелиальным фактором роста VEGF (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), при которых таргетная терапия эффективна. При несветлоклеточных вариантах мПКР мутации гена VHL обычно не обнаруживают, однако выявляется гиперэкспрессия рецепторов VEGF и/или их лигандов у больных папиллярным и хромофобным мПКР. Кроме того, у больных хромофобным мПКР выявляют избыточную экспрессию киназы KIT, а также диагностируют мутации c-Met у больных наследственным папиллярным ПКР 1-го типа и мутации фумаратгидратазы у больных папиллярным ПКР 2-го типа. Эти изменения в конечном итоге также приводят к накоплению фактора, индуцируемого гипоксией HIF, и в результате к избыточной экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF и тромбоцитарного фактора роста PDGF, рецепторы которых ингибируют большинство таргетных препаратов, и в частности сунитиниб, один из первых таргетных препаратов. В связи с этим обширно исследуется применение таргетной терапии у данной группы больных [3].

Авторы во главе с Т.К. Choueiri одними из первых опубликовали статью, посвященную изучению роли ингибиторов тирозинкиназ сунитиниба и сорафениба у больных папиллярным и хромофобным вариантами мПКР. В многоцентровое исследование включили 53 больных мПКР, причем метастатическое поражение более чем двух областей выявили у 16 (30%) из 53 больных и 33 (62%) пациента получили предшествующую терапию (цитотикины – 49%, химиотерапию – 23%, бевацизумаб – 4% и гормональную терапию – 1%). Папиллярный мПКР диагностировали у 41 (77%) пациента и у 12 (23%) – хромофобный мПКР. Сунитиниб получили 20 (38%) больных, а сорафениб – 33 (62%) пациента. По данным авторов, общая частота объективных ответов, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость включенных больных составили – 10%; 8,6 и 19,6 мес. соответственно. Показатели частоты объективных ответов и выживаемости без прогрессирования оказались больше и продолжительнее в группе больных хромофобным мПКР (25% и 10,6 мес.), чем в группе с папиллярным вариантом мПКР (4,8% и 7,6 мес.). На фоне лечения сунитинибом частота объективных ответов составила 15% против 6% в группе пациентов, получавшей сорафениб. Выживаемость без прогрессирования также оказалась более продолжительной у больных, принимавших сунитиниб, чем сорафениб (11,9 мес. против 5,1 мес., $p = 0,002$). В заключение авторы сделали выводы об эффективности применения сунити-

ниба у больных хромофобным и папиллярным вариантами мПКР [4, 5].

В рандомизированном исследовании II фазы Lee J.-L. с соавт. оценили эффективность таргетной терапии сунитинибом у больных несветлоклеточными вариантами мПКР. В исследование не включали больных раком собирательных трубочек и больных с опухолями, содержащими саркоматоидный компонент без четко идентифицируемых вариантов мПКР. Пациенты получали сунитиниб в стандартной дозе 50 мг в день, в режиме 4 недели лечения с последующим 2-недельным перерывом. Из 31 включенного больного у 24 (77%) в анамнезе была нефрэктомия. Согласно критериям MSKCC (Memorial Sloan – Kettering Cancer Center – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна – Кеттеринга) неблагоприятный прогноз выявлен у 8 (26%) пациентов и промежуточный прогноз – у 14 (45%). Папиллярный мПКР диагностирован у 22 (71%) пациентов и у 3 (10%) больных – хромофобный мПКР. Частичный ответ зарегистрировали у 11 (36%) пациентов и стабилизацию опухолевого процесса еще у 17 (55%) пациентов. Средняя продолжительность ответа составила 12,7 мес. (95%-ный доверительный интервал [ДИ], 6,3–19,1 мес.), а медиана выживаемости без прогрессирования – 6,4 мес. (95% ДИ, 4,2–8,6 мес.). Медиана времени наблюдения составила 18,7 мес. (95% ДИ, 13,7–23,7 мес.), а медиана общей выживаемости – 25,6 мес. (95% ДИ, 8,4–42,9 мес.). Профиль токсичности препарата был сопоставим с предыдущими исследованиями [3].

Среди злокачественных новообразований мочеполовой системы одно из ведущих мест в мире по заболеваемости занимает почечно-клеточный рак. В России в 2015 г. зарегистрировано 20 365 новых случаев заболевания ПКР, что составило 3,92% в структуре онкологической заболеваемости

Группа исследователей во главе с Victoria Kunene изучила эффективность таргетной терапии сунитинибом у 23 пациентов мПКР с саркоматоидным компонентом. Авторы ретроспективно оценили общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частоту объективных ответов, а также изучили влияние на клинический исход функционального статуса, прогностической группы риска и доли саркоматоидного компонента. Медиана общей выживаемости составила 15,7 мес. (95% ДИ, 5,0–21,2). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,7 мес. (95% ДИ, 3,2–12,6). Объективный ответ зарегистрировали у 7 (30%) пациентов, стабилизацию заболевания – у 5 (22%) пациентов и прогрессирование заболевания – у 11 (48%) больных. Медиана общей выживаемости 13 (56,5%) больных с функциональным статусом 0 до 1 составила 20,9 мес. (95% ДИ, 9,7–63,3), тогда как медиана общей выживаемости 10 (43,5%) пациентов с функциональным статусом от 2 до 3 составила 5,0 мес. (95% ДИ, 1,1–16,5). Объективный ответ зарегистрировали только у 13 (56,5%) больных с функциональным статусом

0 до 1. Группы прогноза по критериям Neng и доля саркоматоидного компонента не оказывали влияния на эффективность лечения. Сунитиниб продемонстрировал эффективность у больных мПКР с саркоматоидной дифференцировкой особенно у пациентов с хорошим функциональным статусом. Авторы сделали выводы, что правильный отбор пациентов и риск-адаптированная терапия остаются важным направлением у данной группы больных [6].

В 2016 г. Armstrong A. с соавт. опубликовали заключительные результаты международного рандомизированного исследования ASPEN, в котором оценили эффективность таргетной терапии препаратами эверолимус или сунитиниб у больных несветлоклеточными вариантами мПКР. В исследование включили больных всех прогностических групп по шкале MSKCC, которым не проводили ранее системной терапии. Пациентов рандомизировали в соотношении 1 : 1 и стратифицировали в зависимости от гистологического варианта опухоли и групп риска. В период с сентября 2010 г. по октябрь 2013 г. в исследование включили 108 пациентов из 17 центров и трех стран, 57 больных рандомизировали в группу получения эверолимуса и 51 пациента – в группу сунитиниба. Больные получали терапию в стандартных дозировках и режимах. Средний возраст больных составил 63 года, в исследовании преобладали мужчины (75%). Папиллярный вариант

мПКР верифицировали у 66% пациентов, хромофобный мПКР – у 15% и неклассифицируемые варианты мПКР – у 19%. В исследовании преобладали больные с благоприятным (27%) и промежуточным (59%) прогнозом согласно критериям MSKCC. На момент завершения исследования в декабре 2014 г. зарегистрировали 87 случаев прогрессирования опухолевого процесса, 53 смерти, 2 пациента продолжали лечение в исследовании. Сунитиниб значительно увеличивал выживаемость без прогрессирования по сравнению с эверолимусом (8,3 мес. [80% ДИ, 5,8–11,4] против 5,6 мес. [5,5–6,0], $p = 0,16$). Сунитиниб улучшал выживаемость без прогрессирования в группах благоприятного и промежуточного прогноза согласно критериям MSKCC, а также у больных папиллярным и неклассифицируемым вариантами мПКР, в то время как эверолимус увеличивал показатели выживаемости без прогрессирования в группе неблагоприятного прогноза и у пациентов с хромофобным вариантом мПКР (табл. 1). Профиль токсичности препаратов был ожидаемым, наиболее распространенными побочными эффектами 3–4-й степени тяжести были гипертония (12 [24%] из 51 пациентов в группе сунитиниба против одного [2%] из 57 пациентов в группе эверолимуса), инфекция (шесть [12%] против четырех [7%]), диарея (четыре [10%] против одного [2%]), пневмонит (ни одного против пяти [9%]), стоматит (ни одного против пяти [9%]) и ладонно-подошвенный

синдром (четыре [8%] против ни одного). Авторы пришли к выводу, что у пациентов с несветлоклеточными вариантами мПКР сунитиниб улучшал выживаемость без прогрессирования по сравнению с эверолимусом, однако, учитывая неоднородность этой группы больных, необходимо проведение исследований, учитывающих генетические, гистологические и прогностические факторы [7].

Большая часть больных мПКР относится к группе благоприятного и промежуточного прогноза согласно критериям MSKCC, но тем не менее 15–20% пациентов характеризуются неблагоприятным прогнозом, у которых наблюдают агрессивный, быстро-прогрессирующий мПКР. Несмотря на улучшение прогноза заболевания у больных мПКР на фоне таргетной терапии, эта категория пациентов остается сложной и трудно поддающейся лечению группой больных с показателями общей выживаемости менее 1 года. Согласно данным рандомизированного исследования, в настоящее время единственным препаратом, рекомендуемым в первой линии терапии, является темсиролимус, однако существуют также данные нерандомизированных исследо-

Таблица 1. Результаты международного рандомизированного исследования ASPEN [7]

	Эверолимус (n = 57)	Сунитиниб (n = 51)	Отношение рисков (80% ДИ)	P
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	5,6	8,3	1,41	0,16
(80% ДИ)	5,5–6,0	5,8–11,1	(1,03–1,92)	
Гистологические варианты ПКР				
Папиллярный	5,5	8,1	1,52 (1,05–2,20)	
Хромофобный	11,4	5,5	0,71 (0,31–1,65)	
Неклассифицированный	5,6	11,5	2,55 (1,01–6,45)	
Группа риска				
Благоприятный	5,7	14,0	3,07 (1,51–6,28)	
Промежуточный	4,9	6,5	1,38 (0,96–2,00)	
Неблагоприятный	6,1	4,0	0,21 (0,06–0,69)	
Медиана общей выживаемости (мес., 95% ДИ)	13,2	31,5	1,17 (0,65–2,14)	0,60
Частота объективного ответа (%)	5	4	-	-
Полный ответ + частичный ответ, %	12	31		
Стабилизация, %	67	61		
Прогрессирование, %	16	4		
Нежелательные явления > 3-й степени тяжести, связанные с лечением, %	47%	65%	-	-

ваний, в которых продемонстрирована эффективность сунитиниба в этой группе пациентов [8].

Так, J.-L. Lee с соавт. включили в исследование 88 больных мПКР неблагоприятного прогноза. Светлоклеточный мПКР диагностировали у 71 (81%) больного. Нефрэктомия в анамнезе выполнена 52 (59%) больным. Сунитиниб получили 76 (86%) пациентов, сорафениб – 10 (11%) больных. Из 85 больных с наличием измеряемых очагов у 19 (22%) пациентов зарегистрировали объективный ответ, причем в группе сунитиниба частота объективных ответов оказалась выше (16%), чем в группе сорафениба (3%). Таким образом, контроля над заболеванием достигли у 49 (56%) больных. Медиана времени наблюдения в исследовании составила 29,6 мес. Медиана времени до прогрессирования составила 5 мес. (95% ДИ, 3,5–6,5 мес.), а медиана общей выживаемости составила 9,3 мес. (95% ДИ, 7,1–11,5 мес.). Независимыми прогностическими факторами, оказывавшими влияние на общую выживаемость, были нейтрофилез, наличие костных метастазов и метастазов в лимфатических узлах, в то время как фактор наличия нефрэктомии в анамнезе не оказывал влияния. В заключение авторы отметили, что ингибиторы тирозинкиназы, и в частности сунитиниб, эффективны и хорошо переносятся больными мПКР с неблагоприятными факторами прогноза [9].

В настоящее время в литературе представлен ряд работ, в которых к неблагоприятным факторам мПКР относят наличие метастазов в печени и костях скелета. Так, в ретроспективном исследовании, в которое в период с 01/2005 по 12/2008 включили 139 больных мПКР, изучили влияние расположения метастазов на эффективность терапии сунитинибом. Авторы изучали влияние следующих факторов: наличие метастазов в печени, в костях, в легких и/или лимфатических узлах, интервал от нефрэктомии до начала системной терапии > 12 мес., уровень скорректированного кальция в сыворотке крови > 10 мг/дл, > 1 метастатического органа, уровень лактатдегидрогеназы > 1,5 раза выше верхней границы нормы, общее состояние больного по шкале ECOG > 1 или более, уровень тромбоцитов > 400,000/мм³ и нейтрофилов > 4,500/мм³. При медиане времени наблюдения 36,7 мес. медиана выживаемости без прогрессирования составила 12 мес. и медиана общей выживаемости – 26 мес. Частота объективного ответа составила 49%. При сравнительном анализе у больных с костными метастазами мПКР регистрировали меньшую частоту ответов на терапию (37%), худшие показатели медианы выживаемости без прогрессирования (7 мес.) и общей выживаемости (18 мес.) по сравнению с больными мПКР, у которых не было костных метастазов и частота ответов составила 55%, медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 мес.; $p < 0,0001$ и медиана общей выживаемости – 38 мес.; $p = 0,0001$. При многофакторном анализе наличие костных метастазов было главной независимой переменной, связанной с низкой выживаемостью без прогрессирования ($p < 0,003$) и общей выживаемостью ($p = 0,04$). У пациентов с наличием только метастазов в легких и/или метастазов в лимфатических узлах наблюдали наибольшую

частоту ответов (60%), лучшие показатели медианы выживаемости без прогрессирования (19 против 11 мес.; $p = 0,011$) и более продолжительную медиану общей выживаемости (21 мес. против еще не достигнутых значений, $p = 0,026$). При многофакторном анализе выявлено, что наличие метастазов в легких и/или лимфатических узлах – независимые факторы, связанные с самыми продолжительными показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости ($p = 0,04$). Наличие метастазов в печени не влияло на медиану выживаемости без прогрессирования (11 против 12 мес.; $p = 0,398$) и общей выживаемости (19 против 26 мес.; $p = 0,213$). Таким образом, по данным авторов, наличие метастазов в костях у больных мПКР, получающих таргетную терапию сунитинибом, ассоциировано с неблагоприятными показателями частоты ответов, общей и выживаемости без прогрессирования [10].

Наиболее крупным исследованием, подтвердившим эффективность таргетных препаратов, стало исследование сунитиниба с расширенными критериями включения, приближенными к реальным показателям в популяции больных мПКР. В исследование включили больных, не подходящих по критериям включения в предыдущие рандомизированные клинические исследования, а также пациентов из стран, где сунитиниб еще не был одобрен для лечения мПКР. Согласно дизайну исследования, включали больных с гистологически подтвержденным мПКР, с предшествующей терапией цитокинами или без нее, также включали больных с неблагоприятным прогнозом, возрастом старше 65 лет, с несветлоклеточными вариантами мПКР, бессимптомными метастазами в головном мозге и пациентов с соматическим статусом по шкале ECOG более 2. Сунитиниб применяли в стандартном режиме, перорально по 50 мг ежедневно в течение 4 недель, затем перерыв – 2 недели [11–13].

Наиболее крупным исследованием, подтвердившим эффективность таргетных препаратов, стало исследование сунитиниба с расширенными критериями включения, приближенными к реальным показателям в популяции больных мПКР

С июня 2005 г. по декабрь 2007 г. в 52 странах мира в исследование включили 4 577 больных. Анализ выполнили на 4 543 больных мПКР, получивших не менее одной дозы сунитиниба. Популяция больных была представлена 1 485 (33%) пожилыми пациентами старше 65 лет, 338 (7%) больными с метастазами в головном мозге, 634 (14%) пациентами с соматическим статусом по шкале ECOG > 2 и 532 (12%) больными с несветлоклеточными вариантами мПКР (табл. 2). Около 26% больных относились к группе неблагоприятного прогноза согласно критериям MSKCC. Медиана полученных курсов лечения составила 6 курсов (1–57 курсов) с медианой продолжительности лечения 7,5 мес. (95% ДИ 6,9–7,8). Медиана времени наблюдения составила 13,6 мес. (1–71,3) и была

одинаковой для больных, которые ранее получали и не получали цитокиновой терапии. На момент проведения заключительного анализа 4 298 (95%) больных завершили

Таблица 2. Характеристики общей группы больных и подгруппы больных из Центральной и Восточной Европы в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения [13–14]

Характеристики	Общая группа	Подгруппа из Центральной и Восточной Европы
	Сунитиниб (n = 4 543)	Сунитиниб (n = 401)
Возраст, медиана (ИКР), лет	59,0 (19,0–89,0)	58 (19–79)
Возраст > 65 лет, n (%)	1 485 (33)	89 (22,2%)
Мужчины/женщины, n (%)	3 364/1179 (74/26)	298/103 (74,3/25,7%)
ECOG статус, n (%)		
0	1 868 (41)	142 (35,4)
1	1 949 (43)	200 (49,9)
2	547 (12)	48 (11,9)
3	80 (2)	4 (1,0%)
4	7 (<1)	
Гистологический вариант, n (%)		
Светлоклеточный	4 010 (88)	373 (93)
Несветлоклеточный	532 (12)	28 (7)
Нефрэктомия в анамнезе, n (%)	4 044 (89)	374 (93)
Органы с метастазами, n (%)		
Легкие	3 469 (76)	-
Лимфатические узлы	2 333 (51)	-
Кости	1 593 (35)	-
Печень	1 236 (27)	-
Головной мозг	338 (7)	-
Предшествующая системная терапия, n (%)		
Антиангиогенная	440 (10)	12 (3)
Цитокиновая	3 096 (68)	247 (61,6)
Модифицированная группа риска по критериям MSKCC, n (%)		
Благоприятный	915 (20)	163 (40,6)
Промежуточный	1 495 (33)	184 (45,9)
Неблагоприятный	1 177 (26)	37 (9,2)
Группы риска согласно прогностической модели IMDC, n (%)		
Благоприятный	988 (22)	-
Промежуточный	2 188 (48)	-
Неблагоприятный	889 (20)	-

лечение, из них 39% больных прекратили лечение в связи с неэффективностью проводимой терапии, 21% пациентов по причине смерти, 16% больных в связи с возникновением серьезных побочных эффектов, 9% больных отозвали согласие и 3% пациентов были потеряны в период наблюдения [13].

В анализ эффективности терапии включили 4 219 больных мПКР, объективный ответ зарегистрировали у 16% больных (95% ДИ: 15–17), причем у 63 (1%) – полный ответ на лечение и у 597 (14%) больных – частичный ответ. Частоты объективных ответов в группах пациентов с предшествующей цитокиновой терапией и больных без предшествующей цитокиновой терапии, а также в группе пациентов старше и моложе 65 лет оказались сопоставимы (табл. 3). В целом 49% пациентов потребовалось снижение дозировки сунитиниба. Дозировку уменьшили до 37,5 мг в день 34% пациентов, до 25 мг/сут – 15% пациентов, а 12,5 мг в день получили 1% пациентов. 70 пациентов (2%) получили терапию в дозировке 37,5 мг/сут без перерывов. Дозировку сунитиниба чаще снижали у больных, ранее получавших терапию цитокинами, по сравнению с теми, кто ранее не получал цитокины (51% против 47%).

Проведенное исследование с расширенными критериями включения продемонстрировало эффективность и безопасность применения сунитиниба у пациентов неблагоприятной группы, которых обычно не включают в клинические исследования

Частота объективных ответов в группе с метастазами в головном мозге составила 9%, в группе с соматическим статусом по шкале ECOG > 2 – 5%, с несветлоклеточными вариантами мПКР – 8% и в группе пациентов старше 65 лет – 14%. Стабилизацию опухолевого процесса в течение не менее 3 мес. в общей популяции больных наблюдали у 45% пациентов. Частота стабилизации опухолевого процесса в группах больных в возрасте старше 65 лет и с несветлоклеточными вариантами ПКР была схожа с показателями в общей популяции исследуемых больных, в то время как частота стабилизации в группе пациентов с метастазами в головном мозге и с плохим соматическим статусом оказалась ниже, чем в общей популяции (табл. 3) [13].

Медиана выживаемости без прогрессирования в общей популяции исследуемых больных составила 9,4 мес. (95% ДИ: 8,8–10,0) и медиана общей выживаемости – 18,7 мес. (95% ДИ: 17,5–19,5) с незначительными различиями в группах больных с предшествующей цитокиновой терапией и без нее. Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у больных старше 65 лет (10,1 и 18,1 мес.) сопоставимы с общей популяцией исследуемых больных и отличались в остальных группах. Наименьшие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости зарегистрировали в группе с соматическим статусом по

Таблица 3. Оценка ответа на проводимое лечение в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения согласно критериям RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours) [13]

	Все больные (n = 4 219)	Предшествующая цитокиновая терапия		Группы пациентов				
		Да (n = 2 907)	Нет (n = 1 312)	Возраст > 65 лет (n = 1 386)	Возраст < 65 лет (n = 2 833)	ECOG ≥ 2 (n = 587)	Несветло- клеточные мПКР (n = 505)	Метастазы в головном мозге (n = 324)
Количество больных	3 353	2 343	1 010	1 030	2 323	300	379	215
Объективный ответ, n (%)	660 (16)	444 (15)	216 (16)	195 (14)	465 (16)	32 (5)	42 (8)	30 (9)
Полные ответы	63 (1)	34 (1)	29 (2)	8 (1)	55 (2)	1 (<1)	4 (1)	3 (1)
Частичные ответы	597 (14)	410 (14)	187 (14)	187 (13)	410 (14)	31 (5)	38 (8)	27 (8)
Стабилизация ≥ 3 мес., n (%)	1 893 (45)	1 347 (46)	546 (42)	596 (43)	1 297 (46)	149 (25)	217 (43)	107 (33)
Прогрессирование или стабилизация ≤ 3 мес.	800 (19)	552 (19)	248 (19)	239 (17)	561 (20)	119 (20)	120 (24)	78 (24)
Клиническая эффективность	2 553 (61)	1 791 (62)	762 (58)	791 (57)	1 762 (62)	181 (31)	259 (51)	137 (42)

шкале ECOG > 2 – 3,5 и 5,7 мес., в группе с метастазами в головном мозге – 5,3 и 8,2 мес., а в группе с несветлоклеточными мПКР – 6 и 12,2 мес. соответственно (табл. 4). Сунитиниб продемонстрировал эффективность во всех прогностических группах по шкале MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость составили 15,0 мес. (95% ДИ: 13,8–16,3) и 56,5 мес. (95% ДИ: 41,6 – не достигнут), в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости оказалась менее продолжительной 10,6 (95% ДИ: 9,4–11,1) и 20,0 мес. (95% ДИ: 18,4–21,3); 5,4 (95% ДИ: 5,1–5,7) и 9,1 мес. (95% ДИ: 8,4–9,7) соответственно [13].

В клиническом исследовании с расширенными критериями включения к наиболее часто регистрируемым негематологическим побочным эффектам относили диарею (47%) и утомляемость (40%), тошноту (36%) и снижение аппетита (31%), также регистрировали гипотиреоз всех степеней тяжести у 11% больных. К наиболее частым побочным эффектам 3–4-й степени тяжести относили утомляемость (9%) и тромбоцитопению (10%), астению, ладонно-подошвенный синдром и нейтропению (в каж-

дом случае 7%), а также артериальную гипертензию (6%) и диарею (5%). Таким образом, общая частота зарегистрированных побочных эффектов 3–4-й степени тяжести относительно низка и составляет не более 10%, а большинство побочных эффектов обратимы и не влекут за собой необходимость отмены сунитиниба. В зависимости от индивидуальной переносимости терапии нежелательные явления могут быть купированы подбором дозы или перерывом в приеме препарата [13].

Проведенное исследование с расширенными критериями включения продемонстрировало эффективность и безопасность применения сунитиниба у пациентов неблагоприятной группы, которых обычно не включают в клинические исследования. Полученные результаты обнадежили исследователей, поскольку значительная доля включенных больных – пожилые люди (33% старше 65 лет), неблагоприятного прогноза (14% – ECOG > 2), с несветлоклеточными вариантами метастатического ПКР (12%) и в 7% с бессимптомными метастазами в головном мозге, что в значительной степени отражает характеристики общей популяции больных [11–13].

Учитывая различия в метаболизме веществ у пациентов различных наций и народностей, интересным является

Таблица 4. Общая и выживаемость без прогрессирования в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения [13]

	Все больные (n = 4 543)	Предшествующая цитокиновая терапия		Группы пациентов				
		Да (n = 3 096)	Нет (n = 1 447)	Возраст > 65 лет (n = 1 485)	Возраст < 65 лет (n = 3 058)	ECOG ≥ 2 (n = 634)	Несветло- клеточный мПКР (n = 532)	Метастазы в головном мозге (n = 338)
n	4 219	2 907	1 312	1 386	2 833	587	505	324
Выживаемость без прогрессирования (мес.)	9,4	9,3	9,7	10,1	9,2	3,5	6,0	5,3
Общая выживаемость (мес.)	18,7	18,4	19,0	18,1	18,8	5,7	12,2	8,2

подгрупповой анализ эффективности таргетной терапии препаратом сунитиниб у пациентов центральной и восточной европейской популяции. Eduard Vrdoljak с соавт. опубликовали результаты лечения пациентов из Болгарии (n = 18), Хорватии (n = 71), Чехии (n = 50), Венгрии (n = 59),

Сунитиниб, несмотря на невысокую частоту объективных ответов, продемонстрировал в исследовании с расширенными критериями доступа хорошую переносимость и эффективность, сопоставимую с результатами регистрационного исследования III фазы сунитиниба у больных МПКР

Румынии (n = 52), России (n = 58), Сербии (n = 31), Словакии (n = 41) и Словении (n = 21), которые участвовали в исследовании расширенного доступа. Авторы включили в исследование 401 больного, из которых оценить отдаленные результаты оказалось возможным у 378 больных. Медиана продолжительности лечения составила 9,6 мес. (95% ДИ 8,1–11,1 мес.). К наиболее частым нежелательным эффектам ≥3-й степени относили утомляемость (7,5%), артериальную гипертензию (7,0%), тромбоцитопению (6,5%), диарею (4,2%), тошноту и ладонно-подошвенный синдром (3,7%) и нейтропению (3,0%). Медиана общей выживаемости составила 30,7 мес. (95% ДИ 23,3 мес. не достигнута). Медиана общей выживаемости оказалась более продолжительной в группе цитокинаивных пациентов, чем у больных, ранее получавших цитокины (60,8 против 27,5 мес.; $p = 0,1324$). Полный ответ зарегистрировали у 4,0% пациентов, а частичный ответ – у 14,6%. Таким образом, частота объективных ответов в исследовании составила 18,5% (95% ДИ 14,7–22,8%). Медиана выживаемости без прогрессирования у данной подгруппы больных оказалась 11,6 мес. (95% ДИ 10,3–12,8 мес.). В заключение авторы отметили, что сунитиниб, несмотря на невысокую частоту объективных ответов, продемонстрировал в исследовании с расширенными критериями доступа хорошую переносимость и эффективность, сопоставимую с результатами регистрационного исследования III фазы сунитиниба у больных МПКР [14].

Учитывая наличие в анамнезе большинства пациентов нефрэктомии, у ряда больных МПКР, нуждающихся в таргетной терапии, диагностируют почечную недостаточность, требующую гемодиализа. В клинические исследования не включали пациентов, находящихся на гемодиализе. Авторы во главе с Casper J. провели ретроспективное исследование, в котором участвовали 100 гемодиализных центров в Германии. В исследование включили 28 больных, которые проходили лечение в период с ноября 2006 г. по июль 2010 г. Проанализировали данные 21 больного, средний возраст которых составил 64 года (47–82 года) и статус по ECOG-1 (0–2). Согласно критериям MKSCC 16 пациентов относились к группе промежуточного прогноза, 2 пациента – к группе благоприятного прогноза и 3 больных – к группе неблагоприятного про-

гноза. Сунитиниб применяли в следующих дозировках: 25 мг (3 больных); 37,5 мг (8 больных) и 50 мг (9 больных) в стандартном режиме 4 недели лечения и 2 недели перерыв, а одному пациенту провели терапию в режиме 50 мг непрерывно. Медиана полученных курсов составила 9 (1–18). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15 мес. (95% ДИ 11–19) и медиана общей выживаемости 29 мес. (95% ДИ 12–47). Полную ремиссию зарегистрировали у 1 из 21 пациентов (5%), частичную ремиссию – у 10 больных (47%), стабилизацию заболевания – у 5 больных (24%), прогрессирование заболевания – у 3 (14%) больных, и результаты лечения 2 больных (10%) не оценили из-за недостатка данных. Профиль токсичности был сопоставим с данными клинических исследований. Однако зарегистрировали несколько большие частоты встречаемости тошноты (4 больных, 19%), рвоты (3 больных, 14%), артериальной гипертензии (4 больных, 19%) и сердечной недостаточности (2 балла, 10%). Снижение дозы сунитиниба у пациентов, получавших препарат в дозе 50 мг, выполнили у 5 из 10 больных. Терапию прекратили из-за побочных эффектов у 7 из 21 больных (4 из 8 пациентов с 37,5 мг, 3 из 10 больных с 50 мг сунитиниба) без предшествующего снижения дозы. В заключение авторы отметили, что таргетная терапия больных МПКР, находящихся на гемодиализе, возможна и хорошо переносима, показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости сопоставимы с результатами лечения больных с нормальной функцией почек. По мнению исследователей, ряд побочных эффектов встречается несколько чаще, что может потребовать корректировки доз [15].

Учитывая наличие в анамнезе большинства пациентов нефрэктомии, у ряда больных МПКР, нуждающихся в таргетной терапии, диагностируют почечную недостаточность, требующую гемодиализа

В еще одно исследование Josephs D. с соавт. включили больных со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² или пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе. Критериям включения соответствовали 19 пациентов, 10 из которых проводили курс гемодиализа. Из 9 пациентов, не получавших гемодиализ на момент начала лекарственной терапии, медиана скорости клубочковой фильтрации составила 27 мл/мин/1,73 м² (23–29). Медиана возраста составила 61 год (44–77 лет); у 17 пациентов зарегистрировали статус по шкале Карновского > 80 ; у 8 пациентов было более двух органов метастазирования, и 17 пациентам ранее выполнили нефрэктомию. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 43 нед. (от 7 до 158+), и у шести пациентов до сих пор не зарегистрировано прогрессирование заболевания. Частичный ответ или стабилизацию заболевания зарегистрировали у 15 больных. Наиболее частые, связанные с лечением неблагоприятные явления

включали усталость, диарею, ладонно-подошвенный синдром, тошноту, рвоту и сыпь. Нежелательные явления 3-й степени тяжести зарегистрировали в общей сложности у 12 пациентов: у 7 пациентов – усталость, у 2 больных – ладонно-подошвенный синдром и по 1 пациенту – диарею, сыпь и стоматит. Только у одного пациента выявили 4-ю степень тяжести ладонно-подошвенного синдрома. При сравнении профиля токсичности выявили достоверно большую частоту диареи ($p = 0,0002$), ладонно-подошвенного синдрома ($p < 0,0001$) и нейтропении ($p = 0,001$) в группе пациентов, находящихся на гемодиализе по сравнению с пациентами, которым не проводили гемодиализ. Сунитиниб в дозировке 50 мг применяли у 4 больных без гемодиализа и 3 пациентов, находящихся на гемодиализе, в дозировке 37,5 и 25 мг – у 5 и 2 пациентов, находящихся на гемодиализе, и у 4 и 1 пациентов без гемодиализа соответственно. Всем больным проводили таргетную терапию сунитинибом в стандартном режиме 4 недели лечения и 2 недели перерыв. Модификация дозы потребовалась 8 пациентам, но только у одного пациента прекратили лечение. Результаты этого исследования еще раз подтвердили возможность безопасного и эффективного лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, сунитинибом в дозах 25–50 мг в день в стандартном режиме [16].

Таким образом, несмотря на некоторые различия молекулярных механизмов патогенеза между светлоклеточными и несветлоклеточными вариантами ПКР, проведенные клинические исследования сунитиниба с расширенными критериями включения и другие ретроспективные исследования доказали клиническую эффективность

Результаты исследования еще раз подтвердили возможность безопасного и эффективного лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, сунитинибом в дозах 25–50 мг в день в стандартном режиме

препарата у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, несветлоклеточными вариантами ПКР, пожилого возраста и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе. Показатели частоты объективных ответов, выживаемости без прогрессирования у пожилых больных, пациентов с неблагоприятным прогнозом и с несветлоклеточными вариантами мПКР по сравнению со светлоклеточным ПКР оказались сопоставимыми, а общая выживаемость чуть ниже, чем в регистрационном рандомизированном клиническом исследовании.



ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Доступно по адресу http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_population.aspx.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году: заболеваемость и смертность. М., 2016./Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ed.). Malignant neoplasms in Russia in 2014: disease incidence and mortality rate, M., 2016.
3. Lee J-L, Ahn J-H, Lim H-Y, Park S-H, Lee S-H, Kim T-M, Lee D-H, Cho Y-M, Song C, Hong J-H, Kim C-S & Ahn H. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*, 2012, 23: 2108–2114.
4. Plantade BA, Choueiri BT, Escudier BB et al. Treatment outcome for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma (RCC) patients treated with tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) sunitinib and sorafenib. *J Clin Oncol*, 2007, 25(Suppl): 244s, (abstract no. 5037).
5. Choueiri TK, Plantade A, Elson P et al: Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 127–131.
6. Kunene V, Miscoria M, Pirrie S, Islam MR, Afshar M, Porfiri E. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinical outcome and survival after treatment with sunitinib. *Clin Genitourin Cancer*, 2014 Aug, 12(4): 251–5.
7. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016 Jan 12. pii: S1470-2045(15).
8. Santoni M, De Tursi M, Felici A, Lo Re G, Ricotta R, Ruggeri EM, Sabbatini R, Santini D, Vaccaro V, Milella M. Management of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features: current status and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013 Jun, 13(6): 697–709.
9. Lee J-L, Park I, Park K, Park S, Ahn Y, Ahn J-H, Kim T-W. Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and poor risk features. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138: 687–693.
10. Beuselinck B, Rixe O, Oudard S, Wolter P, Ayllon J, Elaidi R, Schoffski P, Scotte F, Zucman-Rossi J, Medioni J. Site of metastasis in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) and outcome of treatment with sunitinib. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (suppl; abstr e15065).
11. Gore M, Szczylik C, Porta C., et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary assessment of safety and efficacy in an expanded access trial with subpopulation analysis. *Eur J Cancer Suppl.*, 2007, 5: 299. Abstr. 4503.
12. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*, 2009 Aug, 10(8): 757–63.
13. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2015 Jun 30, 113(1): 12–9.
14. Vrdoljak E, Géczi L, Mardiak J, Ciuleanu TE, Leyman S, Zhang K, Sajben P, Torday L. Central and Eastern European Experience with Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Sub-analysis of the Global Expanded-Access Trial. *Pathol. Oncol. Res.* DOI 10.1007/s12253-014-9889-0.
15. Casper J, Goebel D, Gruenewald V, Florcken A, Mueller D, Toussaint K & Metzner B. Efficacy and safety of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma on hemodialysis. In ASCO Annual Meeting Proceedings 2011, May (Vol. 29, No. 15, suppl, p. 4646).
16. Josephs D, Hutson TE, Cowey CL, Pickering LM, Larkin JM, Gore ME et al. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with severe renal impairment or on haemodialysis. *BJU international*, 2011, 108(8): 1279–1283.

Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА^{1,2}, д.м.н., А.С. ЖАБИНА^{1,3}, к.м.н., А.В. БЕЛЯЕВА¹, к.м.н., В.А. КЛЮГЕ¹, К.В. УСОВА¹, Д.Х. ЛАТИПОВА, к.м.н., Г.М. ТЕЛЕТАЕВА¹, к.м.н., А.В. НОВИК¹, к.м.н., А.И. СЕМЕНОВА¹, к.м.н., С.А. ПРОЦЕНКО¹, д.м.н.

¹ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ НМРЛ С АКТИВИРУЮЩИМИ МУТАЦИЯМИ EGFR

УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ

Перевод неизлечимой болезни в хроническую форму и улучшение параметров качества жизни на фоне появления все новых и новых препаратов особенно актуально для больных НМРЛ с активирующими мутациями. «ESMO считает, что лечение больных с распространенными и некурабельными формами рака составляет большую часть работы онкологов... и для этих больных главным является качество их жизни независимо от ее продолжительности». Применение прецизионной (высокоточной) таргетной антиEGFR-терапии и позволяет значительно улучшить качество жизни онкологических больных немелкоклеточным раком легкого с активирующими мутациями.

Ключевые слова: ИТК EGFR, выживаемость без прогрессирования, качество жизни, немелкоклеточный рак легкого с активирующими мутациями EGFR, афатиниб.

T.Y. SEMIGLAZOVA^{1,2}, MD, A.S. ZHABINA^{1,3}, PhD in medicine, A.V.BELIAEVA¹, PhD in medicine, V.A. KLUGE¹, K.V. USOVA¹, D.H. LATIPOVA, PhD in medicine, G.M. TELETAEVA¹, PhD in medicine, A.V. NOVIK¹, PhD in medicine, A.I. SEMENOVA¹, PhD in medicine, S.A. PROTSSENKO¹, MD

¹ FSBI Petrov Oncology Scientific and Research Institute of the Ministry of Health of Russia;

² SBEI HPE Mechnikov NWMU of the Ministry of Health of Russia;

³ SBHI Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Aid Types (Oncologic)

TARGETED THERAPY OF NSCLC WITH EGFR ACTIVATING MUTATIONS IMPROVES THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS

Conversion of the incurable disease in the chronic form and improvement of the life quality parameters on the background of appearance of new drugs is of specific importance for patients with NSCLC with activating mutations. "ESMO thinks that treatment of patients with wide-spread and incurable cancer forms a greater share of the oncologists work... and for these patients the quality of life is of chief importance irrespective of its duration. Use of high-precision targeted anti-EGFR therapy allows considerably improving the quality of life of oncologic patients with non-small pulmonary carcinoma with activating mutations.

Keywords: ITK EGFR; PFS; quality of life; NSCLC mut +; afatinib.

Не должно лечить болезни по одному только ее имени, не должно лечить и самой болезни, для которой часто мы и названия не находим... а должно лечить самого больного.

М.Я. Мудров (1772–1831)

Основная цель всей системы медицинской помощи в онкологии – это не только продление жизни, но и поддержание ее качества на максимально высоком уровне.

Наиболее привычными первичными конечными точками в клинических исследованиях являются выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Как вторичные конечные точки оцениваются ответ опухоли на лечение, длительность эффекта и токсичность проводимой терапии. Сравнительно недавно в качестве новой цели лечения стали рассматривать улучшение качества жизни, изменение которого в рамках клинических исследований в некоторых случаях может служить одним из ключевых параметров клинической эффективности.

В клинической онкологии оценка качества жизни особо важна для контроля симптомов, обусловленных как заболеванием, так и лечением; при лечении злокачественных заболеваний с плохим прогнозом; при изучении режимов с одинаковой выживаемостью; при изучении влияния поддерживающего лечения; для оценки прогноза выживаемости [1].

В XXI в. политика многих европейских государств ориентирована на повышение качества жизни населения. Российская Федерация не является исключением: президент России обозначил качество жизни одним из стратегических национальных приоритетов [2].

В медицине исследуется преимущественно качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ/КЖ), которое рассматривают как интегральную характеристику физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, основанную на его субъективном восприятии [3].

При изучении качества жизни (КЖ) оценивают три основных компонента, которые могут быть определены в личной беседе и с помощью специальных анкет:

■ функциональные способности – возможность выполнять повседневную деятельность, осуществлять социаль-

ные, интеллектуальные, эмоциональные функции, поддерживать экономическую независимость;

■ восприятие – взгляды и суждения человека о ценностях указанных выше компонентов, восприятие общего состояния здоровья, уровня благополучия, удовлетворенность жизнью;

■ симптомы и их последствия – они являются следствием основного или сопутствующих заболеваний, снижаются или исчезают в результате изучаемого вмешательства.

Оценка качества жизни в онкологии играет исключительно важную роль, как в клинических исследованиях, так и в практике. Изменение составляющих КЖ особенно рельефно проявляется у онкологического больного, причем во многом они определяются этапом развития опухолевого процесса [4].

Процесс работы со столь тонкой материей, как ощущение пациентом собственного качества жизни, весьма сложен и трудоемок, требует профессионального подхода.

В качестве методов используются:

■ различные виды опросов – личный, письменный или же опрос по телефону, основанные на полном доверии пациента;

■ анкеты, которые зачастую создаются соответственно задачам и условиям каждого нового или группы новых протоколов исследований.

Стандартными анкетами-вопросниками являются: FACT – Functional Assessment of Cancer Therapy (функциональная оценка противоопухолевой терапии); EORTC-QLQ-C30 – вопросник Европейской организации исследований в лечении рака, RSQL – Роттердамская шкала оценки качества жизни, CARES-SF – система оценки после раковой реабилитации и множество других [3].

Даже если улучшение ВБП считается признаком контроля и стабилизации заболевания [13], спорным моментом все еще остается тот факт, является ли улучшение ВБП полезным для пациентов [5]. В связи с этим важно, чтобы благоприятным показателям ВБП, отмеченным в клинических исследованиях, сопутствовали лучший контроль над симптомами, меньшее число связанных с проводимой терапией побочных эффектов и лучшее качество жизни [9, 13].

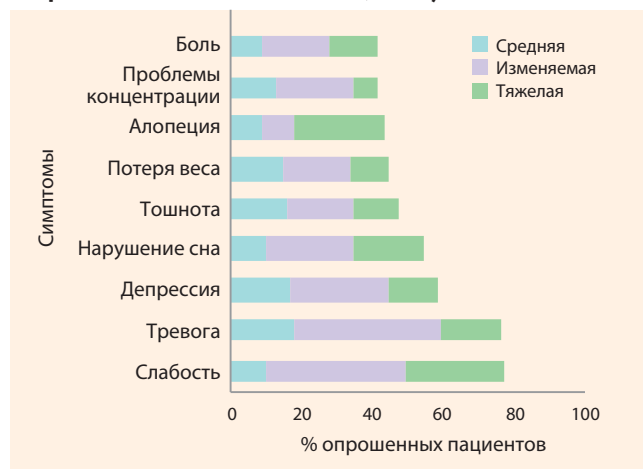
Врачи и пациенты могут по-разному оценивать КЖ. К примеру, слабость возникает в процессе лечения у 75% больных, которые ставят ее на первое место, в то время как врачи помещают ее только на пятое. Поэтому оценки, данные пациентом, учитываются FDA при регистрации лекарственных препаратов [24].

На улучшение качества жизни онкологических больных, особенно в процессе противоопухолевой лекарственной терапии, направлена т. н. поддерживающая терапия. К ней относятся лечение болевого синдрома, тошноты и рвоты, желудочно-кишечных осложнений, нарушений гемопоэза, неврологических, кожных и других осложнений в процессе химиотерапии; профилактика и лечение инфекционных осложнений; использование хемопротекторов; лечение опухолевых плевритов, перикардитов, асцитов; психосоциальная поддержка онкологических больных (психоонкология).

Основные симптомы, связанные с опухолью и ее лечением, которые снижают качество жизни пациента

(усталость, тревога, чувство удушенности, нарушение сна, тошнота, изменения веса, алопеция, боль), представлены на рисунке 1. О них сообщают 94% пациентов, опрошенных в рамках исследования качества жизни в Канаде.

Рисунок 1. Основные симптомы, влияющие на КЖ, связанные с опухолью или ее лечением (n = 913) (адаптировано по Fallowfield LJ et al., 2012)



Все это доказывает, что качество жизни и контроль над симптомами заболевания – важные составляющие лечения рака.

Оценка связи между КЖ и ответом опухоли на лечение у больных онкологическими заболеваниями разной локализации, например раком молочной железы и почечно-клеточным раком, изучалась в ряде клинических исследований [23, 21, 19, 20, 7]. Было показано, что у пациентов с медленным прогрессированием опухолевого заболевания, продолжающих лечение, КЖ стабильное или снижается медленнее, чем у пациентов с быстрым прогрессированием.

Улучшение показателей КЖ и увеличение периода времени до ухудшения симптомов было продемонстрировано в рамках нескольких клинических рандомизированных исследований, изучающих эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) у больных НМРЛ с активирующими мутациями в структуре гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [11, 14, 15, 22]. Известно, что больные НМРЛ, опухоли которых имеют мутацию в структуре гена рецептора эпидермального фактора роста EGFR, являются высокочувствительными к первой линии терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR [17].

Так, в исследовании LUX-Lung 3 проводилось изучение групп больных аденокарциномой легкого (n = 345) с наличием EGFR-мутаций. В качестве первой линии терапии больные получали афатиниб в сравнении с химиотерапией (цисплатин и пеметрексед) [15, 22, 28]. Лечение афатинибом сопровождалось не только улучшением показателей выживаемости больных, лучшим контролем над симптомами, связанными с заболеванием, такими как кашель и одышка, по сравнению с химиотерапией, но и значимым улучшением результатов оценки качества жизни, основанной на опросе пациентов (рис. 2А).

Рисунок 2. Качество жизни на фоне терапии афатиниб/химиотерапия с мутацией EGFR у больных НМРЛ (адаптировано по James Chih-Hsin Yang et al., 2013)



В группе афатиниба большее число больных отмечали значимое изменение в интенсивности кашля ($p < 0,001$) и уменьшение выраженности одышки (64% по сравнению с 50%, $p = 0,010$), значимое увеличение времени до ухудшения кашля (ОР 0,60; 95% ДИ, 0,41–0,87; $p = 0,007$) и одышки (ОР 0,68; 95% ДИ, 0,50–0,93; $p = 0,015$) по сравнению с химиотерапией (цисплатин + пеметрексед); в отношении боли различий не наблюдалось (ОР, 0,83; 95% ДИ, 0,62–1,10; $p = 0,19$).

Пациенты, получающие химиотерапию, чаще отмечали нарастание усталости (25 против 39% соответственно) и тошноты (42 против 61% соответственно), в то время как в группе афатиниба преобладали диарея (83 против 24% соответственно), боль во рту (81 против 61% соответственно) и дисфагия (57 против 38% соответственно) (рис. 2В).

Качество жизни оценивалось с использованием опросников QoL и QLQ-C30 (рис. 3).

Афатиниб, по оценке пациентов, значительно улучшал показатели общего состояния здоровья/КЖ ($p = 0,015$), а также физического ($p < 0,001$), ролевого ($p = 0,004$) и когнитивного ($p = 0,007$) функционирования по сравнению с группой химиотерапии.

В исследовании LUX-Lung 6 афатиниб сравнивали с комбинацией цисплатин + гемцитабин в азиатской популяции больных с распространенным НМРЛ с наличием мутации EGFR [11, 29].

Среди пациентов, получавших афатиниб, было отмечено улучшение показателей общего состояния здоровья/КЖ ($p < 0,0001$), а также физического ($p < 0,0001$), ролевого ($p = 0,013$) и социального ($p < 0,001$) функционирования по сравнению с группой, получавшей цисплатин/гемцитабин (рис. 4) [11].

Рисунок 3. Результат анализа качества жизни (QoL; QLQ-C30) (адаптировано по James Chih-Hsin Yang et al., 2013)

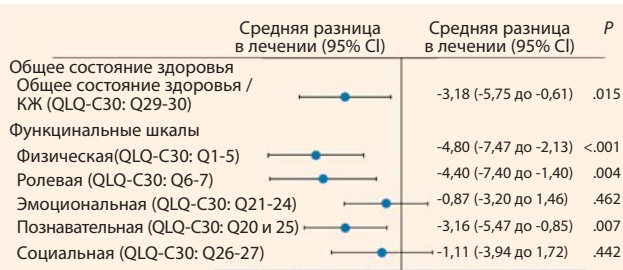
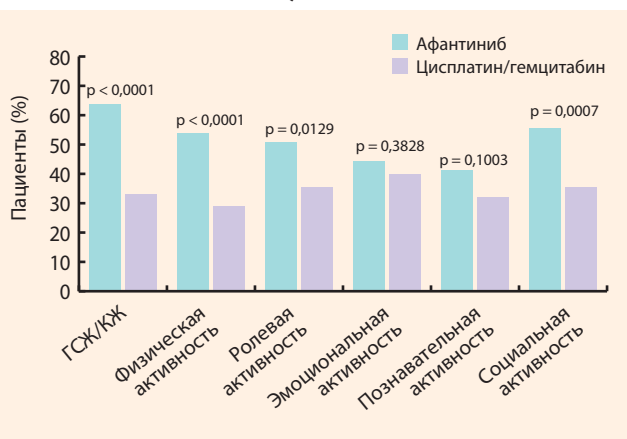
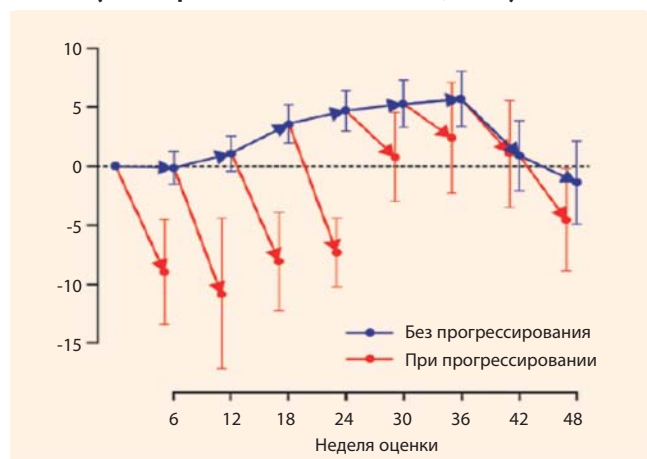


Рисунок 4. Процент пациентов с улучшением (оценка по опроснику EORTC QLQ-C30) (адаптировано по Fallowfield L.J. et al., 2012)



Ухудшение симптомов и показателей КЖ возникало в группе таргетной терапии афатинибом позже, чем в группе получающих химиотерапию. КЖ было значительно хуже у пациентов с прогрессированием, чем без прогрессирования, со значительными различиями в среднем балле при оценке в различные временные точки. Результаты продольного анализа неизменно демонстрировали значительное негативное влияние прогрессирования на КЖ ($p < 0,0001$) (рис. 5) [11].

Рисунок 5. Скорректированные средние изменения от базовой линии в изменениях КЖ по статусу прогрессирования (адаптировано по Geater L. et al., 2015)



Прогрессирование опухоли сопровождалось статистически значимым ухудшением качества жизни, более выраженным у пациентов с быстро прогрессирующей болезнью. Аналогичный анализ влияния скорости прогрессии на КЖ был получен в исследовании LUX-Lung 1 (афатиниб в сравнении с плацебо + наилучшее поддерживающее лечение у пациентов НМРЛ после прогрессирования на фоне терапии эрлотинибом и/или gefитинибом) [12].

В первом проспективном исследовании LUX-Lung 5, продемонстрировавшем эффективность постоянного таргетного действия на рецепторы семейства ErbB афатинибом в сочетании с паклитакселом после прогрессирования заболевания на фоне химиотерапии и терапии ИТК (gefитиниб/эрлотиниб/афатиниб) по сравнению с монохимиотерапией по выбору исследователя, также оценивалось общее состояние и качество жизни пациентов. Общее состояние здоровья/КЖ достоверно не различалось в группе афатиниб/паклитаксел, несмотря на удвоение средней длительности лечения по сравнению с группой химиотерапии [34].

Также при оценке результатов исследования LUX-Lung 1 и LUX-Lung 3 была показана взаимосвязь между прогрессированием и ухудшением качества жизни больных НМРЛ.

На рисунке 6 показано влияние прогрессирования за период лечения в LUX-Lung 1 (12 нед.) и LUX-Lung 3 (36 нед.) на изменение исходных значений параметров общего состояния здоровья/КЖ, шкалы общей полез-

сти (EQ-5D), а также визуально-аналоговой шкалы (EQ) у пациентов с прогрессированием и без по данным независимой экспертизы.

В LUX-Lung 1 пациенты с прогрессированием заболевания в течение первых 12 недель лечения, согласно независимой экспертизе, регулярно отмечали более низкое КЖ по сравнению с пациентами без прогрессирования. Средние показатели значительно отличались между группами пациентов с прогрессированием и без при оценке на 4-й неделе лечения по шкале общего состояния/КЖ (эффекты прогрессирования: -8,5), общей полезности EQ-5D (эффекты прогрессирования -0,1) и визуально-аналоговой шкалы EQ VAS (эффекты прогрессирования: -7,3; все $p < 0,05$). Отмечена статистически значимая ($p < 0,05$) разница в средних изменениях исходных значений параметров шкалы EQ на 8-й неделе лечения между пациентами с прогрессированием заболевания и без (эффекты прогрессирования: -5,4).

Схожие результаты были получены в исследовании LUX-Lung 3 – у пациентов с прогрессированием заболевания, согласно оценке независимой экспертизы, качество жизни было более низким по сравнению с пациентами без прогрессирования.

Эффект прогрессирования: * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$. Стрелки указывают направление среднего изменения относительно исходных значений КЖ, шкалы общей полезности EQ-5D и визуальная аналоговая шкала EQ у пациентов с и без прогрессирования в каждую оценочную неделю (адаптировано по Geater L. et al., 2015).

Изучение взаимодействия эффектов прогрессирования с каждым из исходных значений КЖ и рандомизированного лечения, а также с гендерным индексом и показателем ECOG в LUX-Lung 1, расовой принадлежностью в LUX-Lung 3, не показали никакой динамики. Это указывает на то, что данные факторы не имеют серьезного влияния на результаты и, следовательно, влияние прогрессирования на КЖ, выявленное с помощью моделей ANCOVA, является стабильным для всей популяции пациентов.

В исследовании LUX-Lung 1 пациенты с прогрессированием заболевания в течение первых 12 недель лечения, согласно независимой экспертизе, регулярно отмечали более низкое КЖ по сравнению с пациентами без прогрессирования

В обоих исследованиях оценки КЖ были комплексными, обеспечивая прочную основу для определения связи между КЖ и прогрессированием заболевания. Разница в данных результатов ANCOVA между LUX-Lung 1 и LUX-Lung 3 может отражать тот факт, что клинически значимые изменения КЖ возможно труднее достичь у пациентов с интенсивной предшествующей терапией, как, например, тех, которые были включены в LUX-Lung 1. Положительные изменения в основных показателях жизни в исследованиях, в рамках которых изучался афатиниб, были продемонстрированы, несмотря

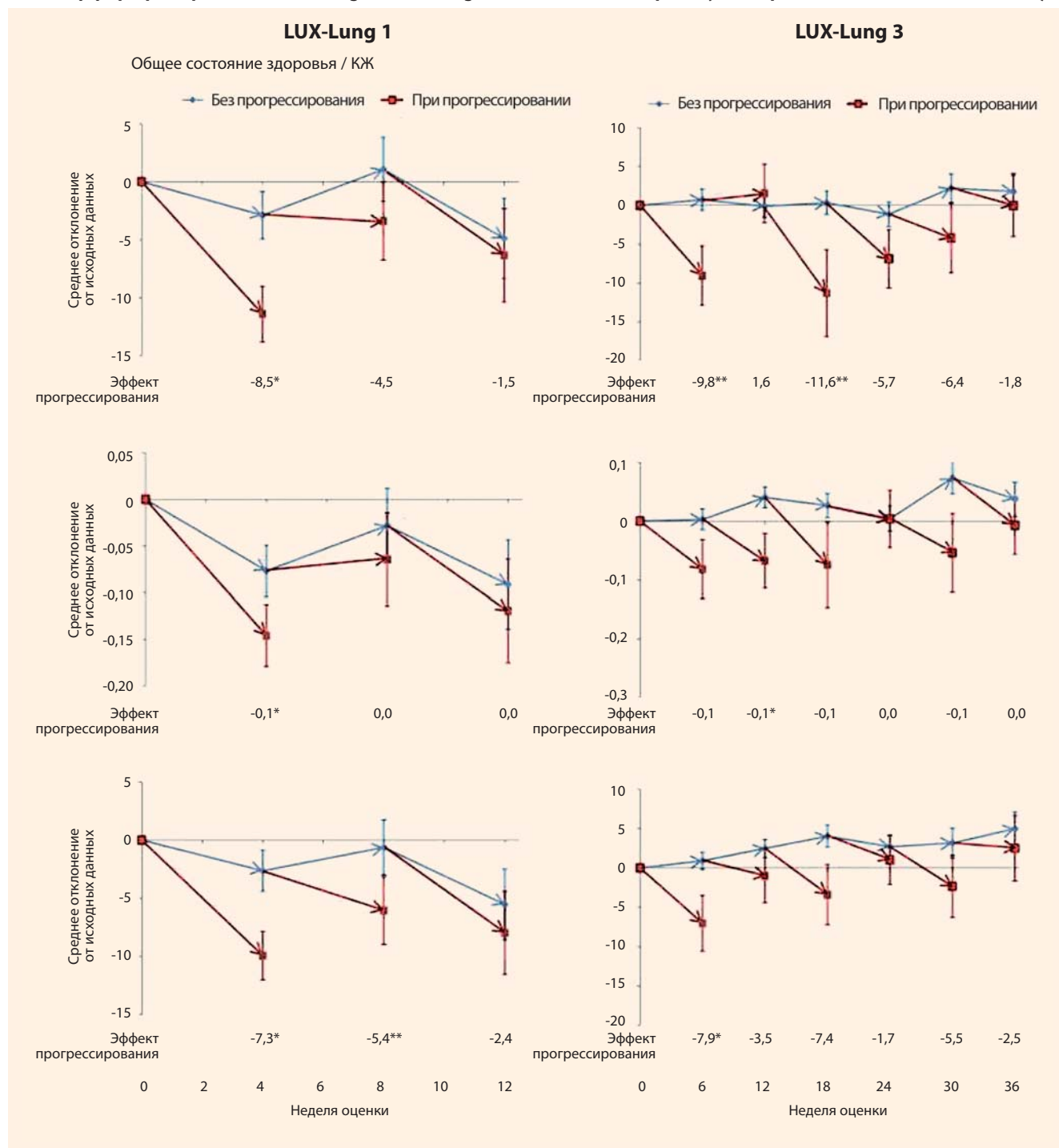
на достаточно высокую частоту предсказуемых нежелательных явлений, которые были управляемы и обратимы (класс-эффект ИТК) [11].

Хотя приведенные здесь результаты указывают на то, что прогрессирование заболевания сопровождается статистически значимым ухудшением КЖ и пациенты в большей степени реагируют на улучшение, нежели на

ухудшение состояния, до сих пор обсуждается вопрос о клинической значимости изменения показателей КЖ [6] и величине порогов улучшения и ухудшения, которые не всегда одинаковы [8].

Демонстрация взаимосвязи между ВБП и КЖ у пациентов с раком легкого имеет важные последствия для принятия решений в области политики здравоохра-

Рисунок 6. Эффект прогрессирования и скорректированные средние изменения относительно исходных значений параметров КЖ, шкала общей полезности EQ-5D и визуальная аналоговая шкала EQ (визуально-аналоговая шкала), по статусу прогрессирования в LUX-Lung 1 и LUX-Lung 3, независимая экспертиза (адаптировано по Griebisch I. et al., 2014)



ния. Это подтверждает использование показателей КЖ в дополнение к традиционным клиническим оценкам, таким как ВБП, при принятии решений в отношении ухода за пациентами, а также использование ВБП в качестве доказательства клинической эффективности, связанной с новыми способами лечения. Это особенно актуально для новых методов лечения, выступающих в качестве дополнений к существующим химиотерапевтическим режимам лечения, когда зачастую сложно показать преимущество КЖ по сравнению только с химиотерапией или когда преимущества ОВ не отображены. Связь между ВБП и КЖ подтверждает использование ВБП в качестве первичной конечной точки клинических исследований у пациентов с НМРЛ и доказывает ценность ВБП как конечной точки, связанной с ощутимыми изменениями [10, 11, 13, 14, 21].

В силу различного механизма действия, а именно обратимого и необратимого ингибирования рецепторов семейства *ErbB*, различается характер и выраженность токсического воздействия. Было проведено сравнительное исследование частоты негематологической токсичности (кожной сыпи, диареи, мукозита/стоматита) с учетом степени тяжести при первичной оценке (<30 дней) по сравнению с окончательной оценкой после надлежащей сопроводительной терапии. В исследование было включено 158 пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших первую, вторую или третью линию терапии ИТК афатинибом, эрлотинибом или гефитинибом. Было показано снижение исходной частоты нежелательных явлений (кожная сыпь, диарея, мукозит/стоматит), классифицируемых по степени тяжести при первичной оценке и повторной оценке после лечения, приблизительно на 95% для диареи, на 65% для кожной сыпи и примерно на 70% для мукозита/стоматита. Эти результаты позволяют говорить о сопоставимом профиле безопасности афатиниба, эрлотиниба и гефитиниба, если своевременно начать профилактические и лечебные меры по коррекции нежелательных явлений. Этот анализ показывает, что незамедлительное и непрерывное лечение позволяет предотвратить развитие серьезных нежелательных явлений, которые могут отрицательно повлиять на результаты лечения и, соответственно, на качество жизни больных [25].

Также сопоставимый профиль безопасности наблюдался в двух прямых сравнительных клинических исследованиях программы LUX-Lung: LUX-Lung 7 (прямое сравнение афатиниба с гефитинибом в качестве 1-й линии НМРЛ EGFR+) и LUX-Lung 8 (прямое сравнение афатиниба и эрлотиниба во 2-й линии терапии плоскоклеточного НМРЛ) [30, 32].

В исследовании LUX-Lung 7 афатиниб характеризовался значительным улучшением – на 14% – частоты объективного ответа в сравнении с гефитинибом (70 в сравнении с 56%) [30]. Выраженность и продолжительность ответа также оказались лучше при лечении афатинибом. Улучшение противоопухолевой активности при лечении афатинибом может отражать его более сильное и необратимое ингибирование путей передачи сигнала

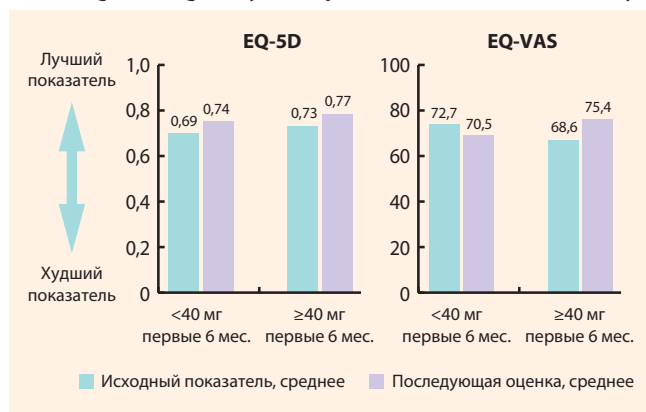
EGFR [26, 27]. Частота объективного ответа, наблюдавшаяся при лечении афатинибом (70%) в этом исследовании, соответствовала результатам исследований LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 (61 и 67% соответственно у пациентов с распространенными мутациями EGFR) [28, 29].

На ASCO-2016 были представлены результаты ретроспективного анализа влияния коррекции дозы афатиниба на ВБП и результаты качества жизни, полученные в исследовании LUX-Lung 7. Афатиниб статистически значимо улучшал результаты лечения у ранее не получавших лечения пациентов НМРЛ и частыми мутациями гена *EGFR* в сравнении с гефитинибом при управляемом профиле безопасности. ВБП, согласно независимой оценке, была статистически значимо лучше при лечении афатинибом в сравнении с гефитинибом со снижением риска прогрессирования заболевания и смерти на 27% (ОР 0,73 (95% ДИ 0,57–0,95; $p = 0,0165$)). Оценки ВБП по методу Каплана – Мейера были выше при лечении афатинибом по сравнению с гефитинибом: через 12 мес. 47,4% (95% ДИ 39,2–55,2) в сравнении с 41,3% (95% ДИ 33,0–49,5), через 18 мес. 27,3% (95% ДИ 20,2–34,9) в сравнении с 15,2% (95% ДИ 9,3–22,5) и через 24 мес. 17,6% (95% ДИ 11,7–24,6) в сравнении с 7,6% (95% ДИ 3,5–13,8). Анализ времени до прекращения лечения показал, что пациенты продолжали терапию достоверно дольше при лечении афатинибом, чем при лечении гефитинибом, при отношении рисков 0,73 (95% ДИ, 0,58–0,92; $p = 0,007$); медиана времени до прекращения лечения составляла 13,7 (95% ДИ 11,9–15,0) в сравнении с 11,5 мес. (95% ДИ 10,1–13,1). Эти данные важны для принятия клинических решений в данной популяции пациентов.

Афатиниб статистически значимо улучшал результаты лечения у ранее не получавших лечения пациентов НМРЛ и частыми мутациями гена EGFR в сравнении с гефитинибом при управляемом профиле безопасности

Качество жизни пациентов определялось с помощью опросника самооценки состояния здоровья EQ-5D™, который заполнялся в начале лечения, затем каждые 8 недель, во время последнего визита и первого визита периода последующего наблюдения. Опросник включал шкалу EQ-VAS, которая фиксировала состояние здоровья респондентов на вертикальной (0–100) визуальной аналоговой шкале. Оценка частоты и тяжести частых НЯ, КЖ и ВБП проводилась также до и после снижения дозы и между группами пациентов, которым доза была снижена, и теми, кто продолжал получать первоначальную дозу ≥ 40 мг в первые 6 мес. Заполняемость опросника EQ-5D была высокой (>90%). В то же время снижение дозы афатиниба не уменьшало его влияния на показатели качества жизни и соматического состояния пациентов (рис. 7).

Рисунок 7. Влияние коррекции дозы афатиниба на показатели EQ-5D и EQ-VAS (адаптировано по Hirsh V et al., 2016)



В целом наблюдалось сопоставимое улучшение показателей качества жизни у пациентов, получавших афатиниб или гефитиниб в LUX-Lung 7 [30, 31].

Аналогично исследованиям LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 анализ данных исследования LUX-Lung 7 показал, что коррекция дозы афатиниба с учетом переносимости – эффективный метод уменьшения частоты лекарственно обусловленных НЯ, не оказывающий влияния на терапевтическую эффективность и качество жизни пациентов: медиана ВБП составила 12,8 мес. у пациентов, которым проводилось снижение дозы афатиниба в течение первых 6 мес. лечения, по сравнению с 11,0 мес. у пациентов, у которых доза оставалась неизменной (ОР 1,34 (0,90–2,00); 95% ДИ, $p = 0,1440$) [30, 31].

Представляют интерес результаты исследования, оценивающего влияние различных ИТК EGFR на симптомы, связанные с плоскоклеточным немелкоклеточным, в качестве 2-й линии терапии после неудачи первой линии на основе препаратов платины (Lux-Lung 8). В данном исследовании риск смерти в группе афатиниба был на 19% ниже, чем в группе эрлотиниба [32].

Регресс клинических симптомов, таких как кашель, в группе афатиниба был значимо выше, в то время как статистически значимых различий в снижении интенсивности одышки получено не было. Уменьшение интенсивности болевого синдрома в обеих группах были одинаково. Вместе с этим в группе афатиниба отмечалось улучшение общего показателя качества жизни (рис. 8).

На фоне терапии афатинибом время до возникновения одышки было больше по сравнению с эрлотинибом с сохранением этой тенденции для оценки возобновления и усиления кашля (рис. 9А, Б).

Относительно усиления интенсивности болевого синдрома обе группы были сопоставимы между собой (рис. 10).

В группе афатиниба изменения в средних баллах с течением времени были более значительными по сравнению с эрлотинибом для таких симптомов, как кашель ($p = 0,0091$), одышка ($p = 0,0024$) и боль ($p = 0,0384$) (рис. 11).

Рисунок 8. Процент пациентов с улучшением симптомов. ОР – отношение рисков при приеме афатиниба по сравнению с приемом эрлотиниба (адаптировано по Jean-Charles Soria et al., 2016)

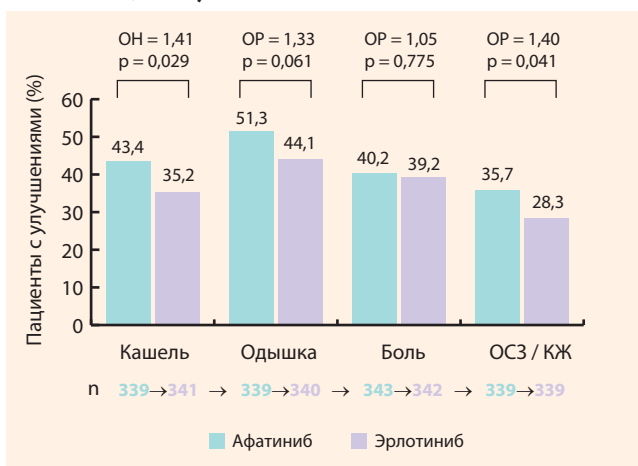
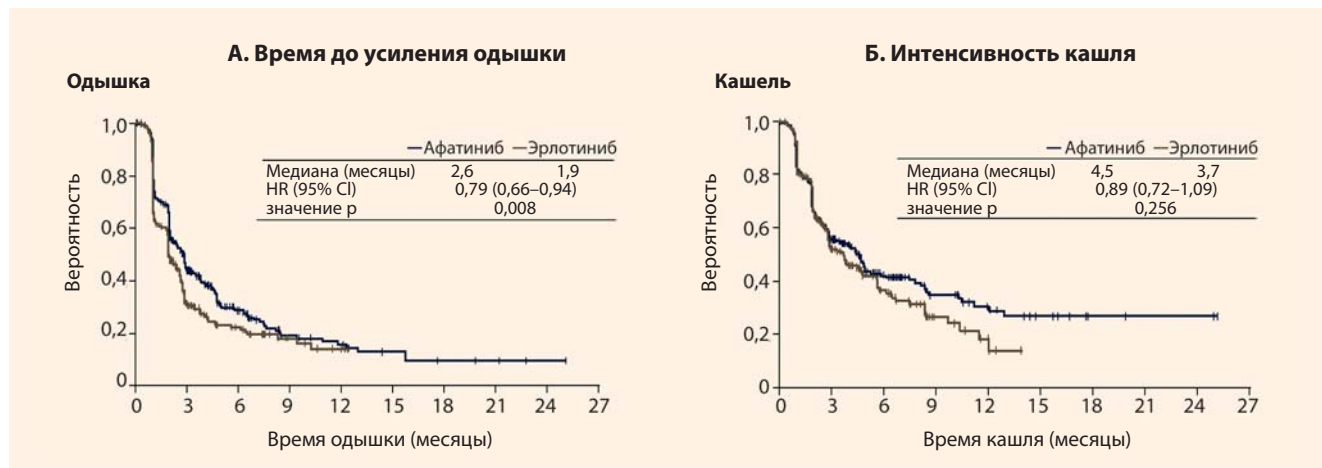
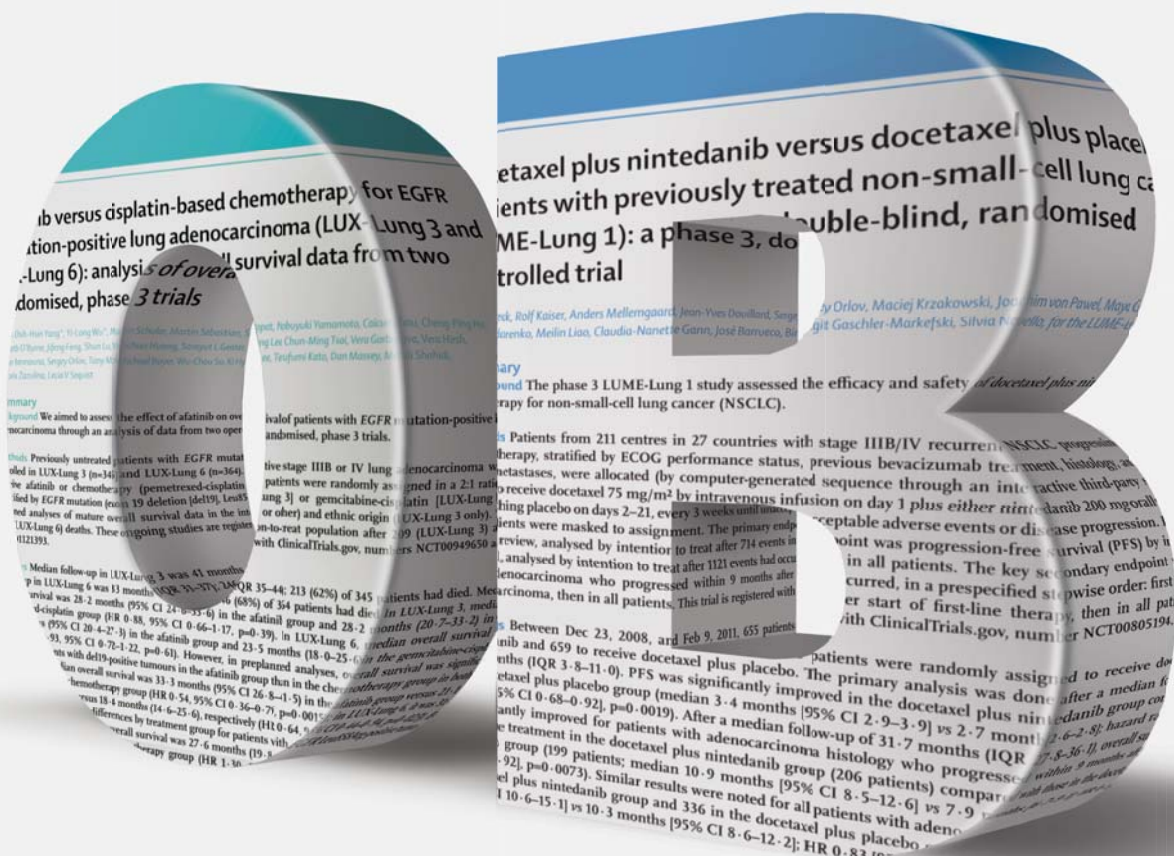
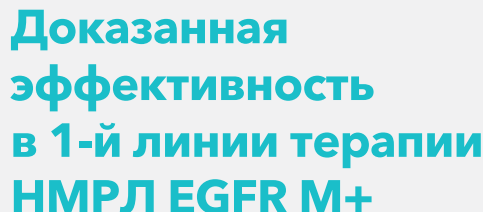


Рисунок 9. Интенсивность одышки и кашля (адаптировано по Jean-Charles Soria et al., 2016)



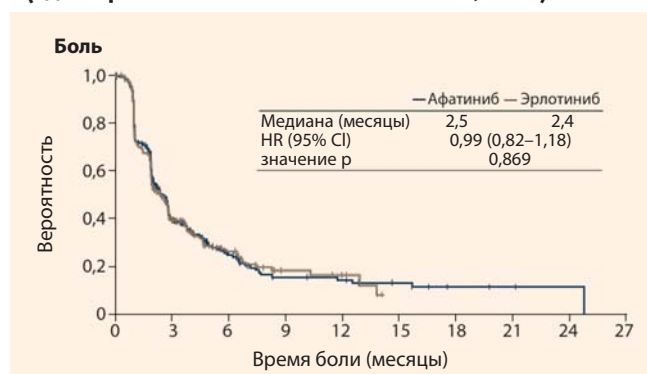
НМРЛ* | От доказательств к практике увеличения общей выживаемости (ОВ)



Доказательства эффективности во 2-й линии терапии аденокарциномы легкого

Boehringer
Ingelheim

Рисунок 10. Интенсивность болевого синдрома
(адаптировано по Jean-Charles Soria et al., 2016)



Большее число пациентов, получавших афатиниб в ходе исследования LUX-Lung 8, отмечали улучшение общего состояния здоровья и качества жизни, а также уменьшение выраженности некоторых симптомов, обусловленных основным заболеванием, по сравнению с группой, получавшей эрлотиниб [32].

Преимущество терапии афатинибом было продемонстрировано для всех показателей КЖ, включая физическое, эмоциональное и ролевое функционирование и глобальное изменение состояния здоровья/качества жизни, за исключением социального функционирования.

По мнению пациентов, эффективность афатиниба, продемонстрированная в исследовании LUX-Lung 8, ассоциировалась с улучшением результатов лечения.

Анализ КЖ продемонстрировал преимущество афатиниба в контроле кашля и увеличении продолжительности временного интервала до момента ухудшения общего состояния. Таким образом, афатиниб в рамках крупного рандомизированного исследования продемонстрировал достоверное преимущество перед эрлотинибом в качестве второй линии плоскоклеточного рака легкого [32, 33].

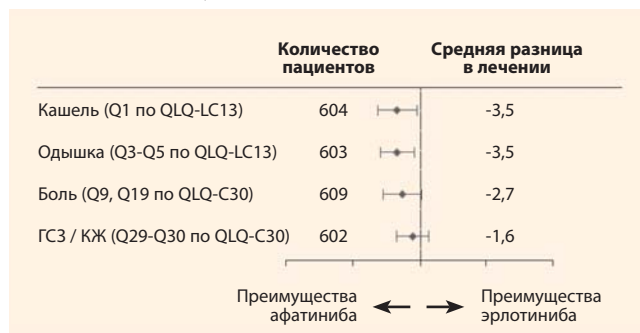
ВЫВОДЫ

Терапия первой линии афатинибом НМРЛ EGFRM+ характеризовалась лучшим контролем над симптомами заболевания, улучшением общего состояния здоровья и качества жизни по сравнению с химиотерапией. Ретроспективный анализ данных исследований LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, LUX-Lung 7 и Lux-Lung 8 показал, что коррекция дозы афатиниба с учетом переносимости препарата является эффективным методом уменьшения частоты лекарственно обусловленных НЯ, не оказывая при этом влияния на терапевтическую эффективность и качество жизни пациентов.

Терапия второй линии афатинибом плоскоклеточного НМРЛ характеризовалась лучшим контролем над симптомами заболевания по сравнению с эрлотинибом.

Исследования качества жизни уже вошли в повседневную практику качественных клинических исследова-

Рисунок 11. Различие симптомов заболевания в средних баллах в течение времени
(адаптировано по Jean-Charles Soria et al., 2016)



ний. Получены неоспоримые результаты, подтверждающие важность этого направления в клинических исследованиях. Эти данные могут помочь врачу при определении оптимальной тактики лечения, а пациенту — в выборе наиболее приемлемого варианта лечения [16].

Измерение качества жизни может подсказать правильный выбор среди нескольких альтернатив лечения, что особенно актуально в связи с появлением новых лекарственных препаратов и медицинских технологий.

Необходимо стремиться к возможности улучшить качество жизни пациента с уменьшением разрыва с эффективностью лечения болезни, с адекватной коррекцией симптомов, социальной поддержки больного и изменении его отношения к болезни и лечению.

Исследованиям качества жизни предстоит ответить на множество вопросов:

- отвечают ли клиницисты за качество жизни пациента?
- что пациенты полагают более важным: продолжительность или качество жизни?
- как пациенты воспринимают изменения качества жизни?
- чем определяется разница в восприятии качества жизни пациента им самим и его врачом?
- влияет ли качество жизни само по себе на выживаемость и эффективность лечения и почему?

Измерение качества жизни может подсказать правильный выбор среди нескольких альтернатив лечения, что особенно актуально в связи с появлением новых лекарственных препаратов и медицинских технологий

В этой новой отрасли медицины пока больше вопросов, чем ответов. Несомненна лишь практическая выгода ее изысканий для медицинской науки, для каждого пациента и общества в целом [3].

Перевод неизлечимой болезни в хроническую форму и улучшение параметров качества жизни на фоне появления все новых и новых препаратов особенно актуальны для больных НМРЛ с активирующими мутациями. «ESMO считает, что лечение больных с распространенны-

ми и некурабельными формами рака составляет большую часть работы онкологов... и для этих больных главным является качество их жизни независимо от ее продолжительности» [18]. Применение прецизионной (высокоточ-

ной) таргетной антиEGFR-терапии и позволяет значительно улучшить качество жизни онкологических больных немелкоклеточным раком легкого с активирующими мутациями.



ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В. и др. Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2013, 1–2: 17–22. / Semiglazova T.Y., Semiglazov V.V., Filatova L.V. et al. Life quality is an important criterion of the skeleton metastatic lesion targeted therapy effectiveness in mammary gland cancer. *Opukholi Zhenskoy Reproktivnoy Systemy*, 2013, 1–2: 17–22.
2. Указ Президента Российской Федерации от 31 декабря 2015 года №683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» (<https://rg.ru/2015/12/31/nac-bezopasnost-site-dok.html>). / Decree of President of the Russian Federation dated December 31, 2015, No. 683 About National Security Strategy of the Russian Federation (<https://rg.ru/2015/12/31/nac-bezopasnost-site-dok.html>)
3. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Методология исследования качества жизни в контексте психосоматических и соматопсихических соотношений. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*, 2006, 4: 12–15. / Vasserman L.I., Trifonova E.A. Methods to study life quality in the context of psychosomatic and somatopsychic ratios. *Obozreniye Psykhiatrii I Meditsinskoy Psichologii im. V.M. Bekhtereva*, 2006, 4: 12–15.
4. Семиглазова Т.Ю., Жабина А.С., Осипов М.А. и др. Качество жизни – принципиальный критерий эффективности таргетной терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы. *Современная онкология*, 2015, 17(1): 19–24. / Semiglazova T.Y., Zhabina A.S., Osipov M.A. et al. Life quality – principal criterion of effectiveness of targeted therapy of metastatic HER2-positive mammary gland cancer. *Sovremennaya Onkologia*, 2015, 17(1): 19–24.
5. Новик А.А., Ионова Т.И., Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Учебное пособие для ВУЗов. Под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.Л. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. С. 194. / Novik A.A., Ionova T.I. Guidance on Life Quality Study in Medicine. Textbook for Higher Educational Institutions. Ed. by Academician of RAMS Shevchenko Y.L. M.: CJSC OLMA Media Group, 2007, p. 194.
6. Beckman M. More clinical cancer treatments judged by progression-free rather than overall survival. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99: 1068–9.
7. Bedard G, Zeng L, Lam H et al. Meaningful change in oncology quality-of-life instruments: a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2012, 12: 475–83.
8. Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 311–23.
9. Cocks K, King MT, Velikova G et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 1713–21.
10. Fallowfield LJ, Fleissig A. The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9: 41–7.
11. Ashbury FD, Findlay H, Reynolds B et al. A Canadian Survey of Cancer Patients' Experiences. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1998, 16(5): 298–306.
12. Geater L, Chong-Rui Xu et al. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung. An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer Sarayut L, et al *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 10, Number 6, June 2015.
13. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open*, 2014, 4: e005762.
14. Gutman SI, Piper M, Grant MD et al. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? AHRQ methods for effective health care. 2013. Report No.: 13-EHC074-EF. Published Online First.
15. Yang JC-H, Hirsh V, Schuler M et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/ Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(27): 3342–3350.
16. Kohler J, Schuler M. LUX-Lung 3: redundancy, toxicity or a major step forward? Afatinib as front line therapy for patients with metastatic EGFR-mutated lung cancer. *Future Oncol*, 2014 Mar, 10(4): 533–40. doi: 10.2217/fon.14.9.
17. Kaasa S. 21st ESMO Congress, Vienna, 1996. Educational book, pp. 209–212.
18. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 595–605.
19. Cherny NI. ESMO's new direction in supportive and palliative care. *Arch oncol*, 2004, 12(3): 163–5.
20. Sherrill B, Amonkar MM, Sherif B et al. Quality of life in hormone receptor-positive HER-2+ metastatic breast cancer patients during treatment with letrozole alone or in combination with lapatinib. *Oncologist*, 2010, 15: 944–53.
21. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer*, 2007, 97: 1469–74.
22. Sarayut LG, Chong-Rui Xu et al. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung. An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015 June, 10(6).
23. Zhou X, Cella D, Cameron D et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117: 577–89.
24. www.fda.gov/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance.
25. Passaro A, Di Maio M, Del Signore E, Gori B, de Marinis F. Management of Nonhematologic Toxicities Associated With Different EGFR-TKIs in Advanced NSCLC: A Comparison Analysis. *Clinical Lung Cancer*, 2014, 15(4): 307–12.
26. Li D, Ambrogio L, Shimamura T et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*, 2008, 27: 4702–11.
27. Solca F, Dahl G, Zoephel A et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343: 342–50.
28. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3327–34.
29. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 213–22.
30. Park K, Tan E-H et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 577–89.
31. Hirsh V, Yang JC-H, Park K et al. First-line afatinib versus gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): patient-reported outcomes and impact of dose modifications on efficacy and adverse events. Poster 369, ASCO 2016.
32. Soria J-C, Felip E et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. www.thelancet.com/oncology. Published online July 6, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00006-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00006-6).
33. Popat S, Felip E et al. Second-line afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung: patient-reported outcome data from the global LUX-Lung 8 Phase III trial. #3085. European Cancer Congress (ECC), Vienna, Austria, 25–29 September 2015.
34. Schuler M, Yang JC-H et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Annals of Oncology*, 2016, 00: 1–7, doi:10.1093/annonc/mdv597.

К.К. ЛАКТИОНОВ, д.м.н., М.В. ПЕРЕГУДОВА, к.м.н., В.В. БРЕДЕР, к.м.н., Е.В. РЕУТОВА, к.м.н., Д.А. ПЕРЕГУДОВ, М.С. АРДЗИНБА, к.м.н., П.А. ЧЕРНЕНКО, к.м.н., Д.Т. МАРИНОВ

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

ПРИМЕНЕНИЯ АФАТИНИБА В РОССИИ

Результаты рандомизированных клинических исследований доказали преимущество неселективного ингибитора тирозинкиназы гена EGFR 2-го поколения афатиниба по сравнению с платиносодержащей химиотерапией у EGFR-позитивных больных аденокарциномой легкого как в первой, так и во второй линиях лечения. Показано достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в сравнении с платиносодержащей терапией и gefitinib в 1-й линии лечения. Преимущество в общей выживаемости (ОВ) продемонстрировано в подгруппе больных с Del19 в крупных рандомизированных исследованиях. По данным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», объективный эффект (ОЭ) терапии афатинибом составил 62,7% при контроле роста опухоли 94,1%. Медиана ВБП – 18,0 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями являлись сыпь, паронихии и диарея, требующие редукции дозы препарата до 30 и 20 мг/сут у 34,5 и 16,4% пациентов соответственно. В целом отмечен благоприятный токсический профиль и улучшение качества жизни больных.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, мутация гена EGFR, Del19, L858R, афатиниб.

K.K. LAKTIONOV, MD, M.V. PEREGUDOVA, PhD in medicine, V.V. BREDER, PhD in medicine, E.V. REUTOVA, PhD in medicine, D.A. PEREGUDOV, M.S. ARDZINBA, PhD in medicine, P.A. CHERNENKO, PhD in medicine, D.T. MARINOV
FSBSI «Russian Cancer Research Center n.a. N.N. Blokhin»

THE FIRST CLINICAL EXPERIENCE WITH AFATINIB IN RUSSIAN FEDERATION

Randomized clinical trials results have shown the advantage of non-selective EGFR tyrosine kinase inhibitor 2nd generation – afatinib compared with platinum-based chemotherapy in adenocarcinoma EGFR-positive patients in both the first and second-line of treatment. Shown significant improvement in PFS compared with standard platinum contain regimen and gefitinib in the first line of treatment. Also afatinib demonstrated the efficacy in the second line of treatment of squamous cell carcinoma of lung. The advantage of OS demonstrated in the subgroup of patients with Del19 in the global randomized clinical trials. According to the local experience FSBSI «Russian Cancer Research Center n.a. N.N. Blokhin» ORR afatinib therapy was 62.7% in the tumor growth control 94.1%. Median PFS – 18.0 months. The most common adverse events observed a rash, paronychia, and diarrhea requiring dose reduction of up to 30 and 20 mg / day, 34.5% and 16.4% of patients, respectively. On the whole, marked by a favorable toxicity profile and improve the quality of patients life.

Keywords: non-small-cell lung cancer, adenocarcinoma, EGFR mutation, Del19, L858R, afatinib.

Открытие в 2004 г. активирующих мутаций в гене EGFR ознаменовало собой прорыв в лекарственном лечении больных с таким тяжелым онкологическим заболеванием, как диссеминированный рак легкого. Последующая регистрация и внедрение в клиническую практику двух ингибиторов тирозинкиназы EGFR первого поколения (эрлотиниба и gefitinib) позволили пациентам, имеющим активирующую мутацию гена EGFR, получить дополнительную возможность лекарственного лечения.

Частота выявления активирующих мутаций гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в Российской Федерации составляет 26,9% в неплазматическом морфологическом типе опухоли (аденокарцинома – 20,2%, крупноклеточный рак – 6,7%). В аденокарциномах мутации гена EGFR наиболее часто представлены делецией в 19 экзоне (Del19) и точечными мутациями в 21 экзоне (L858R), которые были диагностированы в 61,2 и 38,8% случаев соответственно [1]. Среди пациентов с НМРЛ определение мутации гена EGFR чаще было ассоциировано с женским полом, молодым возрастом больного, морфологическим типом опухоли аденокарциномой, азиатской популяцией, а также со статусом курения: никогда не курившие пациенты или курившие мало [1].

Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы гена EGFR первого поколения (gefitinib и эрлотиниба) по результатам рандомизированных клинических исследований доказало преимущество их применения по сравнению со стандартной платиносодержащей химиотерапией у EGFR-позитивных больных НМРЛ как в азиатской (исследования IPASS, NEJ002, WJTOG 3405, LUX-Lung 6), так и в европейской популяциях (исследования EORTC, TORCH, LUX-Lung 3) с достоверным увеличением выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа (ЧОО) (табл. 1) [2].

После успеха ингибиторов тирозинкиназы первого поколения учеными велись разработки новых препаратов, позволяющих улучшить непосредственные и отдаленные результаты лекарственного лечения больных НМРЛ с мутациями гена EGFR.

Первым препаратом второго поколения, зарегистрированным в онкологической практике, стал селективный и необратимый ингибитор тирозинкиназы афатиниб. Существуют внутренние различия в механизме действия ингибиторов тирозинкиназы EGFR первого поколения, gefitinib и эрлотиниба, которые обратимо связывают и ингибируют передачу сигналов через сигнальные пути EGFR, и блокатора семейства ErbB второго поколения афа-

тиниба, который необратимо блокирует передачу сигналов от всех соответствующих гомо- и гетеродимеров семейства рецепторов ErbB (EGFR/ErbB1, HER2/ErbB2, ErbB3 и ErbB4) [10, 11]. Предполагается, что широкий спектр активности афатиниба и необратимый механизм действия могут быть связаны с усилением ингибирования сигнальных путей EGFR, что, в свою очередь, замедляет рост опухоли по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы EGFR первого поколения. Также при создании афатиниба была решена задача ковалентного связывания с остатками цистеина в аденозин-трифосфат-(АТФ)-связывающих карманах EGFR, HER2 и HER4 для обеспечения длительного ингибирования рецептора даже после снижения концентрации лекарственного вещества в плазме ниже ингибирующего порога [11–13].

Основным клиническим исследованием, результаты которого легли в основу регистрации афатиниба в США, Европе и Российской Федерации, стало LUX-Lung 3. В исследовании с участием 345 пациентов авторами проанализирована эффективность афатиниба в первой линии лечения по сравнению с наилучшим стандартным режимом химиотерапии пеметрексед/цисплатин. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе афатиниба и химиотерапии составила 11,1 мес. и 6,9 мес. соответственно (отношение рисков (ОР) 0,58, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,78, $p = 0,001$). Медиана ВБП у пациентов с наиболее частыми мутациями гена EGFR – Del19 и L858R ($n = 308$) составила 13,6 мес. в группе лечения афатинибом и 6,9 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,47; 95% ДИ 0,34–0,65; $p = 0,001$). При терапии афатинибом ЧОО была достоверно выше (56 и 23% соответ-

ственно, $p = 0,001$), как и контроль над заболеванием (90 и 81% соответственно). Продолжительность жизни была достоверно выше у пациентов с мутацией Del19, получающих афатиниб, чем в группе химиотерапии (33,3 мес. и 21,1 мес., ОР 0,54, 95% ДИ 0,36–0,79, $p = 0,015$) [9, 13, 14]. Переносимость обоих лекарственных режимов была приемлемой. Токсический профиль отличался в зависимости от препарата: такие нежелательные явления, как диарея, кожная сыпь, стоматит и паронихии характеризовали терапию афатинибом, в то время как миелосупрессия, астения, тошнота/рвота осложняли применение химиотерапии. В целом прекращение лечения по причине токсичности было необходимо в 8% случаев в группе афатиниба и в 12% в группе химиотерапии.

В исследовании Lux-Lung 6 ($n = 364$), проведенном на азиатской популяции больных, были получены аналогичные результаты, на основании которых и проводилась регистрация препарата в азиатских странах. Сравнение эффективности афатиниба в первой линии с режимом химиотерапии гемцитабин/цисплатин также показало достоверное преимущество афатиниба в медиане ВБП по сравнению с химиотерапией (11,0 мес. и 5,6 мес., ОР 0,28, 95% ДИ 0,20–0,39, $p < 0,0001$). Медиана ВБП у пациентов с частыми мутациями EGFR – Del19 и L858R составила 13,7 мес. и 5,6 мес. соответственно (ОР 0,26; 95% ДИ: 0,19–0,36; $p < 0,0001$). У пациентов с Del19 в группе афатиниба также отмечено преимущество в ОБ по сравнению с химиотерапией (31,4 мес. и 18,4 мес., ОР 0,64, 95% ДИ 0,44–0,94, $p = 0,023$). Профиль токсичности имел значения, идентичные предыдущему исследованию [2, 9].

Таблица 1. Результаты сравнения эффективности ингибиторов тирозинкиназы и стандартной химиотерапии у больных с мутацией гена EGFR [2]

Исследование	Рандомизация	Количество пациентов	ЧОО (%)	ВБП (мес.)	ОВ (мес.)
IPASS* [3]	Гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел	261	71,2 vs 47,3 $p < 0,001$	9,5 vs 6,3 ОР: 0,48; $p < 0,0001$	21,6 vs 21,9 ОР: 1,00; $p = 0,99$
First-SIGNAL**[4]	Гефитиниб vs гемцитабин /паклитаксел	42	84,6 vs 37,5 $p = 0,002$	8,0 vs 6,3 ОР: 0,54; $p = 0,086$	27,2 vs 25,6 ОР: 1,043
WJTOG3405 [5]	Гефитиниб vs цисплатин/доцетаксел	177	62,1 vs 32,2 $p < 0,001$	9,2 vs 6,3 ОР: 0,49; $p < 0,001$	36 vs 39 ОР: 1,185
NEJ002 [6]	Гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел	228	73,7 vs 30,7 $p < 0,001$	10,8 vs 5,4 ОР: 0,30; $p < 0,001$	27,7 vs 26,6 ОР: 0,887; $p = 0,483$
OPTIMAL [7]	Эрлотиниб vs гемцитабин/карбоплатин	154	83 vs 36 $p < 0,0001$	13,1 vs 4,6 ОР: 0,16; $p < 0,0001$	22,6 vs 28,8 ОР: 1,065; $p = 0,685$
EURTAC [8]	Эрлотиниб vs 1-я линия химиотерапии	173	58 vs 15 $p < 0,0001$	9,7 vs 5,2 ОР: 0,37; $p < 0,0001$	19,3 vs 19,5 ОР: 1,04; $p = 0,87$
ENSURE	Эрлотиниб vs гемцитабин/цисплатин	148	68,2 vs 39,3 $p < 0,0001$	11 vs 5,5 ОР: 0,33 $p < 0,0001$	Не представлено
LUX-Lung 3 [9]	Афатиниб vs цисплатин/ пеметрексед	345	56,0 vs 23,0 $p = 0,001$	13,6 vs 6,9 *** ОР: 0,47; $p < 0,001$	31,6 vs 28,2*** ОР: 0,78; $p = 0,1090$
LUX-Lung 6 [9]	Афатиниб vs цисплатин/ гемцитабин	364	67,0 vs 23,0*** $p < 0,0001$	11,0 vs 5,6*** ОР: 0,25; $p < 0,0001$	23,6 vs 23,5*** ОР: 0,83; $p = 0,1756$

*Были включены пациенты с редкими мутациями

**First-SIGNAL – первичная конечная точка была ОБ

***Только пациенты с частыми мутациями (LUX-Lung 3, $n = 308$, LUX-Lung 6, $n = 324$)

ОР – отношение рисков; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОБ – общая выживаемость; ЧОО – частота объективного ответа.

При объединенном анализе отдаленных результатов обоих исследований (LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6) доказано преимущество в отношении общей выживаемости (ОВ) в пользу афатиниба по сравнению с химиотерапией в подгруппе Del19 – LUX-Lung 3 (33,3 и 21,1 мес.; ОР 0,54 95% ДИ 0,36–0,79, $p = 0,0015$) и LUX-Lung 6 (31,4 и 18,4 мес.; ОР 0,64 95% ДИ 0,44–0,94 $p = 0,0229$). Объединенный анализ данных, включающий в целом 631 пациента с частыми мутациями гена EGFR, впервые показал существенное улучшение ОВ в группе афатиниба в сравнении со стандартной химиотерапией (27,3 и 24,3 мес., ОР 0,81, 95% ДИ 0,66–0,99, $p = 0,0374$) – результаты представлены в *таблице 2* [9].

Объединенный подгрупповой анализ подтвердил преимущество в отношении ОВ на фоне терапии афатинибом в сравнении с химиотерапией у пациентов с мутацией Del19, продемонстрировав абсолютное улучшение в 11 мес. (31,7 и 20,7 мес., ОР 0,59 95% ДИ 0,45–0,77, $p = 0,0001$) [9].

На протяжении последних лет обратимые ингибиторы тирозинкиназы EGFR 1-го поколения (эрлотиниб и gefitinib) и необратимый блокатор семейства ErbB 2-го поколения (афатиниб) используются в качестве стандарта 1-й линии терапии НМРЛ. Однако становятся все более очевидными молекулярно-генетические различия, которые лежат в основе ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы. Терапия 1-й линии необратимым ингибитором тирозинкиназы EGFR афатинибом приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни больных более чем на 1 год, в частности в подгруппе пациентов с мутацией Del19 в сравнении со стандартной химиотерапией (исследования LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6) [9, 14–16].

Особый интерес представляют результаты прямого сравнения афатиниба с ингибиторами тирозинкиназы EGFR первого поколения. Результаты первого в мире сравнительного исследования IIb фазы LUX-Lung 7 эффективности афатиниба и gefitinib у EGFR-позитивных больных НМРЛ продемонстрировали, что афатиниб достоверно улучшал ВБП со снижением риска прогрессирования заболевания и смерти на 27% в сравнении с gefitinibом

(11,0 и 10,9 мес., ОР 0,73, 95% ДИ, 0,57–0,95, $p = 0,0165$). Другая первичная конечная точка, время до прекращения лечения (ВПЛ), была выбрана с целью отразить «реальную клиническую практику» и рекомендации по лечению; многие пациенты продолжают лечение ингибиторами тирозинкиназы после рентгенологического прогрессирования в отсутствие клинического ухудшения, что было разрешено в этом исследовании. ВПЛ достоверно улучшалось при лечении афатинибом со снижением риска прекращения терапии на 27% (13,7 и 11,5 мес., ОР 0,73, 95% ДИ, 0,58–0,92, $p = 0,0073$) в сравнении с gefitinibом. Таким образом, афатиниб может иметь дополнительные клинические преимущества у 32% пациентов, которые продолжали лечение после рентгенологического прогрессирования. Также было отмечено, что ЧОО опухоли была достоверно выше на терапии афатинибом (70% в сравнении с 56%, $p = 0,0083$). Токсичность была сопоставимой у обоих препаратов, частота прекращения лечения, вследствие развития нежелательных явлений, была одинаковой в каждой группе (6,3%). Таким образом, афатиниб статистически значимо улучшал ЧОО и ВБП (в период наблюдения с 18 мес. отмечалось почти двукратное преимущество по данному показателю) со снижением риска прогрессирования заболевания и прекращения лечения на 27% в сравнении с gefitinibом. Это может отражать более широкий и устойчивый ингибирующий профиль афатиниба и его способность задерживать развитие возможных механизмов резистентности по сравнению с gefitinibом. Различия в основном не зависели от типа мутации, афатиниб в целом был более эффективен, чем gefitinib как при делеции в 19 экзоне, так и при мутации L858R [16].

В исследовании III фазы LUX-Lung 5 авторами проведено сравнение эффективности афатиниба у больных НМРЛ, не ответивших как минимум на один режим химиотерапии или на эрлотиниб/gefitinib. Изначально все пациенты получали монотерапию афатинибом, затем при стабилизации заболевания в течение 12 мес. и более происходило распределение на группы: комбинация афатиниб/паклитаксел или монотерапия по решению исследователя.

Таблица 2. Анализ ОВ в зависимости от мутационного статуса гена EGFR (Del19/L858R) в исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6

n/ОВ/ОР	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6		LUX-Lung 3 и 6, объединенный анализ для частых мутаций (Del19/L858R)	
	Афатиниб	Химиотерапия	Афатиниб	Химиотерапия	Афатиниб	Химиотерапия
n (Del 19)	203 (112)	104 (57)	216 (124)	108 (62)	419	212
ОВ (мес.)	31,6	28,2	23,6	23,5	27,3	24,3
ОР; p	0,78 (0,58–1,06); $p = 0,109$		0,83 (0,62–1,09); $p = 0,1756$		0,81 (0,66–0,99); $p = 0,0374$	
ОВ при Del 19	33,3	21,1	31,4	18,4	31,7	20,7
ОР; p	0,54 (0,36–0,79); $p = 0,0015$		0,64 (0,44–0,94); $p = 0,0229$		0,59 (0,45–0,77); $p = 0,0001$	
ОВ при L858R	-	-	-	-	22,1	26,9
ОР; p	-		-		1,25 (0,92–1,71); $p = 0,160$	

ОР – отношение рисков; ОВ – общая выживаемость; p – вероятность; n – количество пациентов

Таксаны были назначены 50% пациентам из группы выбора исследователя. 202 пациента с прогрессированием заболевания после клинической эффективности афатиниба были рандомизированы в группу афатиниба и паклитаксела ($n = 134$) или монокимиотерапии ($n = 68$). Отмечалось улучшение ВБП со снижением риска прогрессирования заболевания или смерти на 40% (5,6 мес. и 2,8 мес., ОР 0,60, 95% ДИ 0,43–0,85, $p = 0,003$). Тенденция преимуществ афатиниба наблюдалась и в отношении ЧОО (32,1 против 13,2%, $p = 0,005$) на фоне комбинированной терапии афатинибом и паклитакселом [17, 18]. Афатиниб в комбинации с паклитакселом улучшал ВБП и ЧОО по сравнению с монокимиотерапией у пациентов с приобретенной резистентностью к эрлотинибу/гефитинибу и прогрессированием заболевания на фоне терапии афатинибом после первоначальной эффективности. LUX-Lung 5 является первым проспективным исследованием для демонстрации эффективности постоянного таргетного действия на рецепторы семейства ErbB после прогрессирования заболевания по сравнению с переходом на монокимиотерапию.

В настоящее время афатиниб рекомендован в качестве первой линии терапии пациентов с НМРЛ и наличием мутаций гена EGFR в 19 или 21 экзонах. Также афатиниб может применяться во второй линии лечения EGFR-позитивных больных НМРЛ, если препарат ранее не применялся [19]. Препарат включен в Клинические рекомендации по онкологии под редакцией академика РАН М.И. Давыдова. Также афатиниб рекомендован к применению наиболее крупными и значимыми ассоциациями онкологов, такими как Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого Ассоциации онкологов России (2014 г.), рекомендации «Немелкоклеточный рак легкого» Национальной Всеобщей Онкологической Сети NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США) версия 4. 2016; клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO – European Society for Medical Oncology) по диагностике, лечению и наблюдению пациентов с метастатическим НМРЛ; обновленные практические рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO – American Society of Clinical Oncology) [20, 21, 22, 23].

Данные об эффективности и переносимости афатиниба представлены главным образом по результатам международных клинических исследований, локальный опыт применения препарата в Российской Федерации все же ограничен. В связи с этим собственный опыт работы с ингибитором тирозинкиназы EGFR 2-го поколения представляет определенный интерес для практических онкологов в Российской Федерации.

На базе отделения клинических биотехнологий ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России применение афатиниба в клинической практике ведется с 2013 г. За период с 2013 по 2016 г. терапию афатинибом получили 55 пациентов. Характеристика больных представлена в таблице 3.

В выборке пациентов по половому признаку преобладали женщины, ранее не курившие, в 90% случаев морфологический тип опухоли соответствовал аденокар-

циноме, и мутация в гене EGFR чаще была представлена Del19, что согласуется с литературными данными. Большая часть больных (70,9%) имели диссеминированный опухолевый процесс, почти у половины пациентов наблюдались метастазы в легкие, у 29% диагностирован злокачественный плевральный выпот, 16,4% имели метастазы в печени, у 14,5% исходно выявлены метастазы в головном мозге. Афатиниб в первой линии лечения применялся у 63,6% больных, еще 30,9% ранее получали 1-й режим химиотерапии, 5,5% пациентов – 2-й линии химиотерапии. Одна пациентка в 1-й линии лечения получала гефитиниб, который был отменен по причине гепатотоксичности (повышение уровня трансаминаз) 3–4-й степени с последующей заменой на афатиниб.

Оценка эффективности терапии афатинибом производилась в соответствии с критериями RECIST 1.1, эффект лечения возможно было оценить у 51 пациента (табл. 4). Время наблюдения составило 33 мес.

Частота объективного ответа составила 62,7% при контроле роста опухоли в 94,1%. У 2 больных зарегистри-

Таблица 3. Характеристика EGFR-позитивных пациентов, получающих афатиниб

Параметры	Число больных (n = 55)
Пол, n (%)	
• мужской	12 (21,8%)
• женский	43 (78,2%)
Возраст, медиана, диапазон	61 (30–86)
Статус курения, n (%)	
• никогда не курили	42 (76,4%)
• курили в прошлом	7 (12,7%)
• продолжают курить	6 (10,9%)
Стадия заболевания, n (%)	
• Ib–IIb	16 (29,1%)
• IV	39 (70,9%)
Морфологический тип, n (%)	
• аденокарцинома	50 (90,9%)
• плоскоклеточный	4 (7,3%)
• смешанный	1 (1,8%)
Локализация первичной опухоли, n (%)	
• центральная	13 (23,6%)
• периферическая	42 (76,4%)
Локализация метастазов, n (%)	
• печень	9 (16,4%)
• плевральный выпот	16 (29%)
• надпочечник	4 (7,3%)
• головной мозг	8 (14,5%)
• легкие	24 (43,6%)
• кости	19 (34,5%)
• нерезионарные л/у	3 (5,5%)
Предыдущие линии химиотерапии	
• 0	35 (63,6%)
• 1	17 (30,9%)
• 2	3 (5,5%)
Мутации гена EGFR, экзон, n (%)	
• 18	1 (1,8%)
• 19	35 (63,7%)
• 20	2 (3,6%)
• 21	17 (30,9%)

Таблица 4. Эффективность лечения

Показатель	Число больных (n = 51), %
Полный эффект	2 (3,9%)
Частичный эффект	30 (58,8%)
Стабилизация	16 (31,4%)
Прогрессирование	3 (5,9%)
Объективный эффект	32 (62,7%)
Контроль роста опухоли	48 (94,1%)

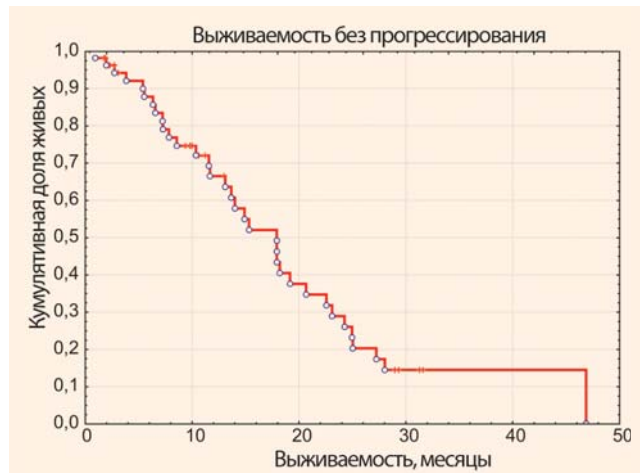
рован полный эффект лечения. У одной пациентки с редкими точечными мутациями в 18 экзоне гена EGFR (p.E709A; p.G719A) сохраняется частичный эффект на терапии афатинибом в течение 30 мес.

Медиана ВБП в объединенной группе больных составила 18,0 мес. (рис. 1). Среди пациентов с часто встречающимися мутациями гена EGFR (Del19 и L858R) медиана ВБП не отличалась и составила 17,8 мес.

При подгрупповом анализе в зависимости от типа мутации гена EGFR (Del19 и L858R) достоверных различий в медиане ВБП в нашем исследовании достигнуто не было (15,0 и 18,0 мес. соответственно, $p = 0,94$). Однако отмечено преимущество в показателе двухлетней ВБП в группе больных с Del19 по сравнению с L858R (38 и 15% соответственно) (рис. 2).

Стартовая доза афатиниба, назначаемая пациентам, составила 40 мг/сут, однако у 4 больных изначально начата терапия в редуцированной дозе (30 мг/сут) по решению врача-исследователя. Степень выраженности нежелательных явлений оценивалась в соответствии с общепринятыми критериями CTC AE (версия 4.0), расчет токсичности произведен на число пациентов ($n = 55$) (табл. 5).

На фоне терапии афатинибом наиболее часто регистрировались такие нежелательные явления, как сыпь, диарея и паронихии, встречающиеся в той или иной степени выраженности более чем у половины пациентов. Несколько

Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования в объединенной группе больных. Метод Каплан – Мейера**Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования, подгрупповой анализ. Метод Каплан – Мейера**

реже отмечены сухость кожи, трещины и конъюнктивит. У всех больных токсичность не превышала 3-й степени, нежелательных явлений 4-й степени зарегистрировано не было. Токсичность 3-й степени или 2-й степени длительностью более 7 дней, несмотря на симптоматическую терапию, требовала временного прекращения приема препарата и возобновления приема с редуцией дозы на 1-ю ступень после регрессии нежелательного явления. В целом редуция дозы афатиниба до 30 мг/сут требовалась 19 (34,5%) пациентам, до 20 мг/сут – 9 (16,4%) больным. Наиболее частой причиной редуции дозы препарата было развитие паронихий – у 12 больных (21,8%), что существенно ухудшало качество жизни пациентов. Второй по частоте причиной редуции дозы была зарегистрирована кожная токсичность (главным образом сыпь) – 9 (16,4%) пациентов. Выраженная диарея 3-й степени вызвала необходимость снижения дозы препарата у 3 (5,5%) пациентов. Еще 2 больным (3,6%) доза афатиниба была редуцирована по причине конъюнктивита и 2 (3,6%) пациентам по причине развития мукозита. Гематологической токсичности в нашем исследовании зафиксировано не было. У пациентки с ранее наблюдавшейся тяжелой гепатотоксичностью 3–4-й степени на фоне приема гефитиниба во время терапии афатинибом подъема уровня трансаминаз отмечено не было. В целом переносимость препарата была удовлетворительной даже у пожилых больных, нежелательные явления > 2-й степени обычно быстро регрессировали после временной отмены и последующей редуции дозы афатиниба. Случаев прекращения терапии афатинибом по причине токсичности в нашем исследовании зарегистрировано не было.

На момент анализа прогрессирование заболевания зарегистрировано у 34 (61,8%) больных. В подавляющем большинстве случаев прогрессирование проявлялось в виде продолженного роста опухоли и/или появления новых очагов в легких у 25 (73,5%) пациентов. Изолированное метастатическое поражение головного мозга диагностировано у 4 (7,3%) больных. Последующая

ГИОТРИФ® афатиниб

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

- 1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB³
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR M+)³; терапия местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины⁴
- 1-й ингибитор тирозинкиназы, достоверно увеличивающий общую выживаемость (ОВ) в группе частых мутаций EGFR (del19/L858R) по сравнению со стандартной химиотерапией⁵
- Беспрецедентное увеличение общей выживаемости более чем на 1 год по сравнению с химиотерапией у пациентов с частой мутацией del19⁵



ВБП – выживаемость без
прогрессирования;

ОВ – общая выживаемость.

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

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®, МНН: афатиниб. Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дималеат. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. Показания к применению. ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии для лечения: местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR; местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины. Противопоказания: гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. Способ применения и дозы: таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, составляет 50 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. Побочное действие: диарея, тошнота, рвота, стоматит, хейлит, диспепсия, панкреатит; кровотечение из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит, сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почек/почечная недостаточность; паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пирексия; уменьшение веса и др. Особые указания. Оценка статуса мутации EGFR: для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных результатов. Диарея: профилактическое лечение диареи имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении антидиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. Кожные реакции: пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотики) может позволить продолжить лечение. В случае развития у пациента тяжелой буллезной сыпи, волдырей или экфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить и др. Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флаконе из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой с полупрозрачной вставкой. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Условия хранения. Хранить в плотно закупоренном флаконе в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска. Отпускается по рецепту.

RU/GIO-141192

На правах рекламы

1. Giotrif Summary of Product Characteristics 2013. 2. Sequist LV, Yang J-C, Yamamoto N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-3334. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (афатиниб) РП ЛП-002275. 4. Soria et al. ASCO 2015. Abstract 8002. 5. Yang J, Sequist L, et al. Overall survival (OS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring common (del19/L858R) Epidermal Growth Factor Receptor mutations (EGFR mut): pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy. J Clin Oncol. 2014; 32 (suppl; abstract 8004). 5s. Abstract #8004 presented at 2014 ASCO Annual Meeting – абстракт и доклад на конгрессе.

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3

Тел +7 (495) 544 5044

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ



Boehringer
Ingelheim



ГИОТРИФ®
(афатиниб) таблетки
БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ

Таблица 5. Токсичность проводимого лечения

Нежелательное явление	1-я степень, число больных	2-я степень, число больных	3-я степень, число больных
Сыпь	18 (32,7%)	12 (21,8%)	6 (10,9%)
Диарея	20 (36,4%)	13 (23,6%)	3 (5,5%)
Мукозит	9 (16,4%)	4 (7,3%)	4 (7,3%)
Паронихии	4 (7,3%)	13 (23,6%)	3 (5,5%)
Сухость кожи	15 (27,3%)	3 (5,5%)	0
Трещины кожи	6 (10,9%)	8 (14,5%)	1 (1,8%)
Конъюнктивит	3 (5,5%)	6 (10,9%)	1 (1,8%)

линия химиотерапии (как правило, платиносодержащими режимами) и дистанционная лучевая терапия на весь объем головного мозга, при наличии симптомных метастазов, проведены 24 пациентам.

В заключение отметим, что ингибитор тирозинкиназы гена EGFR 2-го поколения афатиниб доказал свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях в терапии EGFR-позитивных больных НМРЛ по срав-

нению со стандартной химиотерапией, обладая преимуществом как по непосредственным, так и по отдаленным результатам. В исследовании, проведенном на базе ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ЧОО на терапии афатинибом составила 62,7%, что сопоставимо с результатами рандомизированных клинических исследований (LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6). ВБП в объединенной группе больных была равна 18,0 мес., что в целом оказалось выше литературных данных. В подгрупповом анализе ВБП среди мутаций Del19 и L858R статистически достоверных различий получено не было (15,0 и 18,0 мес., соответственно, $p = 0,94$), но показано преимущество в двухлетней ВБП в группе Del19 (38% и 15%, соответственно). Профиль переносимости препарата соответствовал результатам рандомизированных клинических исследований, основными нежелательными явлениями были диарея, кожная токсичность (сыпь, паронихии) и мукозиты, что потребовало редукции дозы препарата у одной трети пациентов. Случаев отмены афатиниба по причине непереносимой токсичности в нашем исследовании зафиксировано не было. В целом афатиниб обладал управляемым профилем токсичности и улучшал качество жизни больных, что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для терапии EGFR-позитивных больных НМРЛ.



ЛИТЕРАТУРА

- Imyanitov EN, Demidova IA, Gordiev MG et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 2016 Aug, 20(4): 401-6.
- Reguart N, Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine-kinase inhibitors. 10.2217/FON.15.15 © 2015 Future Medicine Ltd.
- Mok T, Wu Y-L, Thongprasert S et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 361: 947-957.
- Han JY, Park K, Kim SW et al. First-signal: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung; *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30: 1122-8. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8456.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2010, 11: 121-128.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for Non-Small-Cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362: 2380-2388.
- Zhou C, Wu Y-L, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncology*, 2011, 12: 735-742.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2012, 13: 239-246.
- Chih-Hsin Yang J et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncology*, 2015, 16(2): 141-151. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.
- Solca F, Dahl G, Zoephel A, Bader G, Sanderson M, Klein C, Kraemer O, Himmelsbach F, Haaksma E, Adolf GR. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343: 342-350.
- Li D, Ambrogio L, Shimamura T et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*, 2008, 27: 4702-11.
- Modjtahedi H et al. A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2014, 387: 505-521.
- Горбунова В.А. Афатиниб – первый селективный необратимый ингибитор семейства ErbB. *Эффективная Фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология*, 2014, 2(37): 20-28./ Gorbunova V.A. Afatinib is the first selective non-reversible inhibitor of ErbB family. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Onkologiya, Gematologiya i Radiologiya*, 2014, 2(37): 20-28.
- Sequist L, Chih-Hsin Yang J, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31: 3327-3334.
- Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 213-22.
- Keunchik Park, Eng-Huat Tan et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 577-89.
- Hall PE, Spicer J, Popat S. Rationale for targeting the ErbB family of receptors in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Future Oncol*, 2015, 11(15): 2175-2191.
- Schuler M, Yang JC-H et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Annals of Oncology* 00: 1-7, 2016. doi:10.1093/annonc/mdv597.
- Онкология. Клинические рекомендации под редакцией академика РАН Давыдова М.И. Москва 2015./Onkology Clinical Recommendations ed. By Academician of RAS Davydov M.I. Москва 2014r. <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/small-cell-lung-cancer/>.
- «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого». Ассоциация онкологов России. Москва 2014r. <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/small-cell-lung-cancer/>.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology "Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- Reck M, Popat S et al. ESMO Clinical Practice Guidelines: Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Oncol*, 2014, 25(suppl 3): iii27-iii39. <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-Cancer/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>.
- Masters GA, Temin S et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Published online ahead of print at www.jco.org on August 31, 2015. doi:10.1200/JCO.2014.60.6624 *Clin Oncol*, 33. © 2015 by American Society of Clinical Oncology.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

Г.М. ТЕЛЕТАЕВА¹, к.м.н., Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА^{1,2}, д.м.н., А.С. ЖАБИНА^{1,4}, к.м.н., Д.Х. ЛАТИПОВА¹, к.м.н., В.В. КЛИМЕНКО¹, к.м.н., З.С. КОТОВА¹, А.И. СЕМЕНОВА¹, к.м.н., С.А. ПРОЦЕНКО¹, д.м.н., В.В. СЕМИГЛАЗОВ^{1,3}, д.м.н., профессор

¹ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

⁴ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ЦИТОСТАТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РОЛЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Современные лечебные подходы позволяют достичь стойкого терапевтического эффекта, продления и максимально длительного сохранения качества жизни больных метастатическим раком молочной железы. Оптимальной последовательности применения цитостатических агентов в настоящее время не существует. Преимущество использования пероральных форм цитостатиков связано с легкостью их применения в клинической практике, отсутствием необходимости венопункции и уменьшением потребности в госпитализации, а также с возможностью более комфортного лечения в домашних условиях. Благодаря активному использованию пероральных форм винорелбина, фторпиримидинов, метотрексата, циклофосфида, этопозида, у пациентов появилась возможность выбора: находиться в стационаре или лечиться амбулаторно в домашних условиях с минимальными изменениями образа жизни.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, пероральные формы цитостатиков, винорелбин.

G.M. TELETAIEVA¹, PhD in medicine, T.Y. SEMIGLAZOVA^{1,2}, MD, A.S. ZHABINA^{1,4}, PhD in medicine, D.H. LATIPOVA¹, PhD in medicine, V.V. KLIMENKO¹, PhD in medicine, Z.S. KOTOVA¹, A.I. SEMENOVA¹, PhD in medicine, S.A. PROTSENKO¹, MD, V.V. SEMIGLAZOV^{1,3}, MD, Prof.

¹ FSBI Petrov Scientific and Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia

² State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia

³ State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Pavlov Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

⁴ State Budgetary Healthcare Establishment Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Aid Types (Oncologic)

PERORAL FORMS OF CYTOSTATIC DRUGS IN THERAPY OF METASTATIC MAMMARY GLAND CANCER: ROLE IN CLINICAL PRACTICE

Modern therapeutic approaches allow achieving stable therapeutic effect, extension and maximum long-term preservation of the quality of life of metastatic mammary gland cancer patients. Currently there is no optimal consequence of cytostatic agents use. The advantage of using cytostatic peroral forms is related to easiness of their use in clinical practice, no necessity in venopuncture and reduction of need in hospitalization, as well as with the possibility of a more convenient therapy domiciliary. Due to active use of peroral forms of vinorelbine, fluoropyrimidines, methotrexate, cyclophosphamide, etoposide, patients received a possibility to choose: to remain in the inpatient hospital or to undergo outpatient therapy domiciliary with minimum changes of the style of life.

Keywords: metastatic mammary gland cancer, peroral forms of cytostatics, vinorelbine.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день метастатический/диссеминированный рак молочной железы (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием, однако современные лечебные подходы позволяют достичь стойкого терапевтического эффекта, продления и максимального длительного сохранения качества жизни больных [1, 2]. Рак молочной железы весьма чувствителен к химиотерапии, что позволяет последовательно и эффективно использовать несколько линий лекарственного лечения. Продолжение химиотерапии до развития прогрессирования заболевания, при отсутствии значимой токсичности, увеличивает период до появления клинических симптомов, приводящих к ухуд-

шению качества жизни (КЖ) больных. В сравнении с комбинированными режимами химиотерапии монотерапия обладает равной эффективностью и лучшей переносимостью [3]. Учитывая, что одной из основных задач при терапии мРМЖ является сохранение КЖ [4–6], то для большинства пациенток предпочтение должно отдаваться монокимиотерапии и режимам с наименьшей токсичностью [7, 8]. Перспективным терапевтическим подходом для части больных мРМЖ является и метронормный режим пероральных препаратов, обеспечивающий ингибирование прогрессии опухолевого роста за счет нескольких механизмов действия. В настоящее время продолжают клинические исследования по оценке эффективности и профиля токсичности метронормных режимов химио-

терапии мРМЖ. Пероральные формы цитостатиков, в т. ч. капецитабин и винорелбин, продемонстрировали выраженную эффективность в сочетании низкой токсичностью при лечении мРМЖ. Преимущество использования пероральных форм препаратов связано с легкостью их применения в клинической практике, отсутствием необходимости венопункции и со снижением потребности в госпитализации, с возможностью более комфортного лечения в домашних условиях. До недавнего времени только представители класса алкилирующих агентов (циклофосфамид), ингибиторов топоизомеразы (этопозид) и антиметаболитов (метотрексат) выпускались для перорального применения, сегодня широко используются винкаалколоиды (винорелбин) и пероральные фторпиримидины (капецитабин, тегафур) [9–12].

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ мРМЖ: ВЫБОР, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ

Лечение мРМЖ является паллиативным и направлено на улучшение КЖ и увеличение ее продолжительности. Выбор препаратов для I, II, III линий терапии, лучшая последовательность и оптимальная продолжительность являются сложными задачами лечения мРМЖ. Особенности течения и возможности лечения РМЖ определяются, прежде всего, биологическими особенностями опухолевых клеток – содержанием рецепторов стероидных гормонов, HER2-статусом, степенью злокачественности опухоли, распространенностью процесса, возрастом, общим состоянием и овариальной функцией больной. Для трижды негативного РМЖ, в связи с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER/PR) и рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), единственным и основным видом лечения является химиотерапия. Высокое содержание ER/PR (люминальные опухоли) является прогностически благоприятным признаком, в то время как наличие гиперэкспрессии HER2 свидетельствует об агрессивном течении опухолевого процесса. Больные HER2-положительным РМЖ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях) [1, 13]. У больных гормонозависимым HER2-негативным мРМЖ, даже при наличии висцеральных метастазов, методом выбора терапии является последовательное применение нескольких линий эндокринной терапии как в монорежиме, так и в комбинации с таргетными препаратами: палбоциклом [14], эверолимусом [15]. Однако неэффективность 3 последовательных линий гормонотерапии свидетельствует о развитии резистентности и необходимости перехода к химиотерапии.

Не решенной до конца является и проблема выбора между монотерапией и комбинацией 2 и более цитостатиков. Так, ряд исследователей свидетельствуют о преимуществах комбинированного режима химиотерапии, в то время как другие показывают увеличение ОВ при последовательном назначении химиопрепаратов в монорежиме [16]. Метаанализ и обзоры рандомизированных

клинических исследований демонстрируют сопоставимую эффективность, в т. ч. и с точки зрения показателей общей выживаемости (ОВ), для последовательной монотерапии в сравнении с комбинированными режимами химиотерапии [18, 19]. Преимуществом последовательной монокимиотерапии является меньшая токсичность и сохранение удовлетворительного КЖ, тогда как комбинированные режимы химиотерапии сопряжены с более выраженным и быстрым развитием объективного ответа. Достижение «эффекта скорой помощи» крайне необходимо для больных с агрессивными и быстрорастущими опухолями молочной железы, сопровождающимися «висцеральным кризом», т. е. клинически значимыми симптомами заболевания [3].

Оптимальной последовательности применения цитостатических агентов I линии мРМЖ не существует. Выбор режима должен быть индивидуальным, основанным на факторах, характеризующих как опухоль, так и состояние организма больного, с учетом характера и эффективности предыдущего лекарственного лечения [16]. Лечение больных мРМЖ, как правило, начинают с монотерапии антрациклинами (доксорубицин; эпирубицин) или антрациклинсодержащих режимов (доксорубицин/эпирубицин + циклофосфамид + 5-фторурацил; доксорубицин + доцетаксел/паклитаксел). При этом многие пациентки уже получили антрациклиновые антибиотики ± таксаны в качестве адъювантной или неоадъювантной терапии, поэтому повторное применение антрациклинов сопряжено с риском развития кардиотоксичности и/или резистентности к химиопрепаратам. Неудивительно, что тенденцией последних лет стало изучение в качестве I линии терапии мРМЖ безантрациклиновых режимов.

Также не существует стандартных подходов к проведению II и последующих линий лечения. В настоящее время изучена эффективность и безопасность различных химиотерапевтических препаратов для лечения мРМЖ, таких как эрибулин, капецитабин, винорелбин, гемцитабин. Перечисленные цитостатические агенты привлекают внимание в связи с благоприятным профилем токсичности, позволяющим успешно решать одну из главных задач при лечении мРМЖ – сохранение КЖ. У 23–42% больных мРМЖ данные препараты в качестве монотерапии позволяют получить длительный интервал без прогрессирования болезни при использовании их даже в качестве II–III линии лечения [21].

Эрибулин (эрибулина мезилат) впервые подтвердил свою эффективность в 2 больших рандомизированных исследованиях, результатом которых явилось достоверное увеличение ОВ и сохранение КЖ больных мРМЖ с прогрессированием заболевания после терапии, включающей антрациклиновые антибиотики и таксаны, с явным преимуществом у больных с трижды негативным и люминальным HER2-негативным подтипом [22, 23].

По данным НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, комбинация гемцитабина в дозе 600–750 мг/м² с цисплатином в низких дозах (30 мг/м²) в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла у больных мРМЖ (n = 131) после прогрессирования на терапии антрациклинами и таксанами приводит к клини-

чески значимому ответу в 71,7% случаев (особенно у больных с трижды негативным подтипом), снижая интенсивность болевого синдрома и улучшая общий статус больных. Медиана ОВ при использовании исследуемой комбинации была также выше во II линии по сравнению с III и $\geq$ IV химиотерапии (23,4, 11,0 и 13,0 мес. соответственно) ($p < 0,05$). Умеренная миелодепрессия, тошнота, рвота и астения позволяют проводить лечение гемцитабина с цисплатином в низких дозах во II-IV и более линиях химиотерапии у больных мРМЖ в амбулаторных условиях [26].

Для трижды негативного РМЖ, в связи с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER/PR) и рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), единственным и основным видом лечения является химиотерапия

Продолжительность курса химиотерапии остается предметом дискуссии среди клиницистов. По данным метаанализа [21], химиотерапия I линии, проводимая длительно до развития признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, приводит к существенному увеличению выживаемости без прогрессирования (HR 0,64; $p < 0,001$) и ОВ (HR 0,91; $p = 0,046$) больных мРМЖ по сравнению с более коротким курсом, включающим 6–8 циклов химиотерапии (2 цикла обычно закрепляют достигнутый стойкий ответ после 4–6 циклов). Вероятно, выбор того или иного подхода должен не только базироваться на преимуществе показателей выживаемости, но и учитывать степень выраженности побочных эффектов и их влияние на КЖ [28, 29]. Важно помнить, что длительная стабилизация процесса при удовлетворительной переносимости расценивается как эффективная терапия и не является основанием для прекращения или смены терапии [3, 8, 19]. Таким образом, продолжительность лекарственного лечения решается индивидуально в каждом конкретном случае и может продолжаться до прогрессирования заболевания, доказанного инструментальными методами исследования, или до развития дозолимитирующей токсичности.

РОЛЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ мРМЖ

Диссеминированный РМЖ является хроническим длительно протекающим заболеванием, поэтому крайне важен баланс между контролем над заболеванием и побочными эффектами, которые могут быть связаны с длительным применением химиотерапии при отсутствии влияния на показатели ОВ. Необходимо обсуждать с пациентами и весь возможный выбор лечебной тактики и оценивать соотношение преимущества терапии к риску, отражая влияние терапии как на продолжительность, так и на КЖ. Желание пациентки и личные предпочтения – важные факторы в выборе лечения и принятии терапевтического плана.

В настоящее время в области клинической онкологии активно разрабатывается новое практическое направле-

ние – развитие «стационарзамещающих технологий». Создание пероральных форм уже известных или новых противоопухолевых препаратов является основой реализации идеи «стационарзамещающих технологий».

В настоящее время доступен целый ряд пероральных форм препаратов для лечения мРМЖ, в т. ч. цитостатики (винорелбин, капецитабин, тегафур, циклофосфамид, метотрексат, этопозид). В сравнении со стандартной внутривенной (в/в) химиотерапией, пероральные формы цитостатиков обеспечивают пациенткам удобство приема и позволяют клиницистам вовремя и легко проводить модификацию доз препаратов, если в этом возникает необходимость. Кроме того, данный подход позволяет не только снижать потребность в госпитализации онкологических пациенток, но и проходить лечение в более комфортных условиях на дому. Проведенные анализы мнений самих пациентов убедительно демонстрируют, что большинство больных отдадут предпочтение пероральной терапии по сравнению с в/в введением препаратов, при условии абсолютной эквивалентности эффективности лечения [31]. Пероральные формы цитостатиков не лишены побочных эффектов, что требует объяснения больным возможного спектра токсических реакций и тактики лечения в случае их возникновения. Однако ошибки в дозировании препарата, например в количестве принятых таблеток на один прием или в длительности применения, могут отрицательно отразиться как на эффективности, так и на безопасности проводимого лечения. Нарушение условий хранения таблетированных лекарственных средств также может быть проблемой, ставя под угрозу эффективность лечения [33]. Постоянный контакт с пациенткой, проведение детального пояснения схемы лечения, возможных осложнений может помочь предотвратить возникновение данных проблем, достичь высокой эффективности терапии и сохранить КЖ.

Капецитабин – пероральный фторпиримидин, представляющий собой пролекарство, которое в процессе метаболизма под действием фермента тимидинфосфорилазы (ТФ) непосредственно в опухолевой клетке превращается в активный метаболит 5-фторурацил. Известно, что активность ТФ в клетках рака молочной железы значительно выше, чем в клетках большинства нормальных тканей организма.

Винорелбин – производное из группы винкаалкалоидов (алкалоид барвинка розового, получаемый полусинтетическим путем), блокирует митоз клеток на стадии метафазы G2-M, вызывая гибель клеток. Мишенью для винорелбина является аппарат микротрубочек опухолевой клетки.

Как капецитабин, так и винорелбин демонстрируют достаточную эффективность и низкую токсичность в качестве II-III линии терапии мРМЖ при прогрессировании после терапии антрациклинами и/или таксанами [34]. Обзор данных свыше 2 000 пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами, которые получали монокимиотерапию капецитабином в сравнении с в/в винорелбином, демонстрирует равную эффективность данных препаратов с частотой объективного ответа и длительной стабилизацией процесса примерно в 55 и 50% соответственно [35, 36].

Медиана ВДП у больных мРМЖ при монотерапии капецитабином колеблется от 3,0 до 7,9 мес. (табл. 1). В настоящее время капецитабин самостоятельно применяется у пациенток с мРМЖ при резистентности к антрациклинам и таксанам (III линия лечения), причем даже в этой ситуации удается добиться эффекта у 29% больных, а длительность периода без прогрессирования составляет около 4,6 мес.

При сопоставлении эффективности капецитабина с паклитаксолом во II линии лечения мРМЖ, резистентного к антрациклинам, было показано преимущество капецитабина в отношении непосредственной эффективности (36% и 26%) при сопоставимой длительности ремиссии (3 мес. и 3,1 мес.) и ОВ (7,6 мес. и 9,4 мес. соответственно). Следует отметить, что в группе капецитабина были достигнуты более благоприятный профиль токсичности и значимое улучшение КЖ больных в процессе лечения [27].

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 80 больных мРМЖ получали терапию капецитабином в интермиттирующем режиме в дозе 2510 мг/м² в день внутрь, из них 49 с прогрессированием после антрациклинов и 31 после применения антрациклинов и доцетаксела. Медиана времени до прогрессирования, в качестве показателя стойкости общего лечебного ответа в представленных группах больных, статистически достоверно не отличалась – 6,5 мес. и 6,2 мес. соответственно, тогда как медиана ОВ в группе больных, подвергавшихся терапии капецитабином, при резистентности к антрациклинам составила 10,0 мес., а в случае прогрессирования после антрациклинов и доцетаксела – 8,1 мес. ($p > 0,05$) [9].

В предклинических исследованиях было показано, что доцетаксел повышает активность ТФ в опухолевых

клетках, следовательно, способен повышать эффективность капецитабина. В исследованиях II и III фазы было показано преимущество комбинации капецитабина с доцетаксолом перед монотерапией доцетаксолом во 2-й линии лечения в отношении как непосредственной эффективности (42% и 30% соответственно), так и медиан ВДП (6,1 мес. и 4,2 мес.; $p = 0,0001$) и ОВ (14,5 мес. и 11,5 мес.) [26].

В недавнем обзоре, включающем результаты 31 клинического исследования, было показано, что пероральная форма винорелбина более чем у 1 000 больных мРМЖ доказала высокую эффективность и хорошую переносимость как в монотерапии, так и в комбинации с капецитабином или таргетной терапией. Медиана ВДП у больных мРМЖ при монотерапии пероральным винорелбином колеблется от 4,0 до 8,2 мес. (табл. 2).

В настоящее время в качестве I линии лечения распространенного РМЖ у больных с преимущественным метастатическим поражением висцеральных органов рекомендовано использовать монокимиотерапию пероральным винорелбином в режиме 60 мг/м² в неделю в течение 3 недель, далее по 80 мг/м² один раз в неделю. Лечение проводили до появления признаков непереносимой токсичности или до развития признаков прогрессирования опухолевого процесса. Пероральная и внутривенная формы винорелбина одинаково эффективны в лечении мРМЖ, что было проверено и подтверждено в 2 клинических рандомизированных исследованиях [47]. Применение перорального винорелбина позволяет контролировать клиническое течение опухолевого процесса у 2/3 больных мРМЖ при медиане выживаемости около 2 лет. Следует отметить, что в значительном числе клинических исследо-

Таблица 1. Исследования капецитабина в монотерапии мРМЖ

Исследование	Режим капецитабина	N	Линия терапии	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
O'Shaughnessy et al. Ann Oncol 2001 [37]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	61	I	30	4,1	19,6
Stockler et al. J Clin Oncol 2011 [38]	1000 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед. или 650 мг/м ² постоянно	214	I	21	6,0	22
Kaufmann et al. Eur J Cancer 2010 [39]	1000 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	161	I	26,1	7,9	18,6
Robert et al. J Clin Oncol 2011 [40]	1000 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	206	I	23,6	5,7	-
Sparano et al. J Clin Oncol 2010 [41]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	612	I, II, III после антрациклинов, таксанов	28,8	4,4	15,6
Talbot et al. J Cancer 2002 [42]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	22	II	36	3,0	7,6
Brufsky et al. J Clin Oncol 2011 [43]	1000 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	47	II	15,4	4,1	-
Miller et al. J Clin Oncol 2005 [44]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	230	II, III антрациклинов, таксанов	9,1	4,17	14,5
Semiglazova T. et al. J Clin Oncol 2002 [11]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	49 29	II - антрациклинов, III - антрациклинов, таксанов	24,5 20,7	6,5 6,0	10,0 8,1
Reichardt et al. Ann Oncol 2003 [45]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	136	II и более антрациклинов, таксанов	15	3,5	10,1
Blum et al. J Cancer 2001 [46]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	75	II и более	26	3,2	12,2

ОО, % – частота объективного ответа; ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

Таблица 2. Исследования винорелбина в монотерапии мРМЖ

Исследование	Режим винорелбина (per os)	N	Линия терапии	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
Freyer et al. J Clin Oncol 2003 [47]	80 мг/м ² еженедельно (после 3 введения – 60 мг/м ²)	58	I	31	4,2	-
Amadori et al. ECCO 2001 [48]	80 мг/м ² еженедельно (после 3 введения – 60 мг/м ²)	63	I	27	4,6	21
Bartsch et al. ESMO 2008 [49]	60 мг/м ² d1, 8 каждые 3 нед.	100	I – IV после антрациклинов	25	7	17
Blancas et al. ASCO 2010 [50]	60 мг/м ² еженедельно	45	I, II	29,5	4	-
Mansour et al. ICACT 2010 [51]	80 мг/м ² d1, 8 каждые 3 нед. (после 1 цикла – 60 мг/м ²)	26	I после антрациклинов, таксанов	42	5	-
Steger et al. ESMO 2014 [52]	80 мг/м ² еженедельно (после 4 введения – 60 мг/м ²)	70	I (метастазы в костях)	-	8,2	-

ОО, % – частота объективного ответа; ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

ваний, посвященных оценке эффективности перорального винорелбина в монорежиме и в комбинированных режимах лечения злокачественных опухолей, подчеркивается эффективность препарата не только в I линии лечения, но также и во II–III линиях противоопухолевой терапии. Анализ результатов этих исследований показал, что при назначении винорелбина в I линии лечения мРМЖ частота объективных ответов, в т. ч. у пожилых больных, достигает 35–60%. Препарат демонстрирует противоопухолевую эффективность у больных, ранее получавших антрациклины и другие цитостатики, в случае развития химиорезистентности к ним. Больные РМЖ с распространенным опухолевым процессом и преобладанием висцеральных метастазов являются кандидатами для непрерывного лекарственного лечения, которое в большинстве случаев должно быть интенсивным и длительным. Возможность

продолжить лечение вне стационара онкологической клиники обеспечивают пероральные формы химиопрепаратов. Хорошая переносимость и легкость применения делают пероральную форму винорелбина препаратом выбора.

В 4 клинических исследованиях эффективности лечения мРМЖ комбинацией перорального винорелбина в дозе 60 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни лечения с капецитабином в дозе по 2000 мг/м² с 1-го по 14-й день каждые 3 недели доказана безопасность и возможность проведения данной терапии в амбулаторных условиях [48, 53, 54, 58, 57]. Медиана ВДП у больных мРМЖ при использовании комбинированного режима пероральных винорелбина и капецитабина колеблется от 3,4 до 10,5 мес., а частота объективного ответа составила 20,0–57,1% (табл. 3). Основываясь на полученных данных, пероральная монотерапия капецитабином или

Таблица 3. Исследования перорального винорелбина и капецитабина в терапии мРМЖ

Исследование	Режим химиотерапии	N	Линия терапии	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
Tubiana-Mathieu et al. BJC 2009 [53]	OV 80 мг/м ² d1, 8 каждые 3 нед. (после 1 цикла – 60 мг/м ²) CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	55	I	51	8,4	29
Nole et al. Cancer Chemother Pharmacol 2009 [54]	OV 60 мг/м ² d1, 8, 15 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	52	I	44,2	8,4	25,8
Campane et al. Breast J 2013 [55]	OV 80 мг/м ² d1, 8 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	44	I после антрациклинов	31,8	7,2	22,2
Tawfik et al. Cancer Chemother Pharmacol 2013 [56]	OV 60 мг/м ² d1, 8 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	28	I после антрациклинов, таксанов	57,1	8,6	27,2
Finek et al. Anticancer Res 2009 [57]	OV 60 мг/м ² d1, 8 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	115	I, II после антрациклинов	56,5	10,5	17,5
Delcambre et al. SABCS 2005 [58]	OV 60 мг/м ² d1, 8 CAP 2500 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	31	I, II	61	-	-
Jones et al. Cancer Chemother Pharmacol 2010 [59]	OV 60 мг/м ² d1, 8, 15 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	40	после антрациклинов, таксанов	20,0	3,4	11,3
Lorusso et al. Ann Oncol 2006 [60]	OV 60 мг/м ² d1, 8 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	38	после антрациклинов, таксанов	39,4	4,5	10,0

CAP – капецитабин; OV – пероральный винорелбин; ОО, % – частота объективного ответа; ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

винорелбином с учетом предпочтений больных является возможной альтернативой парентеральных комбинированных режимов для пациенток, которые ранее получали терапию антрациклиновыми антибиотиками и таксанами.

У больных HER2-положительным мРМЖ как капецитабин, так и парентеральный винорелбин продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость в комбинации с анти-HER2-препаратами. При прогрессировании на фоне I линии терапии, включающей трастузумаб, капецитабин эффективен в комбинации и с трастузумабом, и с лапатинибом при медиане ВДП 8,2 мес. и 6,2 мес. соответственно. Терапия комбинацией перорального винорелбина с трастузумабом у больных HER2-положительным мРМЖ продемонстрировала высокую эффективность и безопасность [47].

Преимуществом последовательной монокимиотерапии является меньшая токсичность и сохранение удовлетворительного КЖ, тогда как комбинированные режимы химиотерапии сопряжены с более выраженным и быстрым развитием объективного ответа

Внутривенный винорелбин в комбинации с трастузумабом в качестве I линии терапии HER2-положительного мРМЖ по сравнению с комбинацией таксанов и трастузумаба демонстрирует лучшие результаты с точки зрения как эффективности, так и влияния на показатели выживаемости (табл. 4).

МЕТРОНОМНЫЙ РЕЖИМ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ мРМЖ

Удовлетворительная переносимость и удобство дозирования пероральных форм цитостатиков делает их идеальной формой для метрономного режима химиотерапии.

Таблица 4. Исследования III фазы TRAVIOTA, HERNATA: винорелбин и трастузумаб в I линии терапии HER2-положительного мРМЖ

	TRAVIOTA			HERNATA		
	Taxane/Trast	Vnr IV/Trast	p	Docetaxel/Trast	Vnr IV/Trast	p
N	40	41		143	141	
ОО, %	40	51	0,37	59,3	59,3	1,0
ВДП, мес.	6,0	8,5	0,9	12,4	15,3	0,67
ОВ, мес.	-	-		35,7	38,8	0,98

Vnr IV – винорелбин в/в; Trast – трастузумаб ОО, % – частота объективного ответа; ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

Метрономная химиотерапия представляет собой назначение классических цитостатиков в дозах, значительно меньших, чем необходимо для получения «прямого» противоопухолевого эффекта. При проведении метрономного режима химиотерапии реализуется прежде всего антиангиогенный, а не цитотоксический эффект лекарственных препаратов. Цитостатики в таких дозах практически не имеют токсичности, что позволяет использовать их непрерывно: ежедневно, еженедельно или несколько раз в неделю на протяжении длительного времени, не давая возможности для репарации поврежденных эндотелиоцитов [62, 65]. Такой подход предлагает несколько преимуществ, в т. ч. низкая стоимость и доступность лечения, пероральная форма препаратов, хорошая переносимость и эффективность, продемонстрированная в различных клинических исследованиях I-II-III фазы для лечения различных солидных опухолей, в т. ч. и РМЖ. Из известных цитостатиков в метрономном режиме терапии РМЖ используются: винорелбин, капецитабин, тегафур, циклофосфамид, метотрексат и реже этопозид [67].

Немелкоклеточный Рак Легкого – Распространенный Рак Молочной Железы

КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ¹⁻⁵ • СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1,6,7}



НАВЕЛЬБИН Капсулы
винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания¹⁻⁵

Низкая кумулятивная токсичность¹⁻²

Качество жизни¹⁻⁷

Pierre Fabre
Médicament

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников

1. Petrelli F et al. European J Clin Med Oncol. 2011;3:32-41.
2. Aapro M & Finek J. Cancer Treat Rev. 2012;38:120-6.
3. Benouna J et al. Clin Lung Cancer. 2014;15:258-65.
4. Freyer G et al. J Clin Oncol. 2003;21:35-40.
5. Campone M et al. Breast J. 2013;19:240-9.
6. Strada MR et al. Clin Breast Cancer. 2012;12:30-9.
7. Jensen LH et al. Lung Cancer. 2008;62:85-91.

Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011

За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению

За более подробной информацией о препарате обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15. Тел.: +7 495 789 9533, факс: +7 495 789 9534, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com

Таблица 5. Исследования пероральной метрономной химиотерапии в монорежиме мРМЖ

Исследование	Препарат и режим	N	Линия терапии	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
Stockler et al. J Clin Oncol 2011 [38]	CAP 650 мг/м ² 2 раза в день постоянно	107	I	20	6,0	-
Fedele et al. Eur J Cancer 2012 [69]	CAP 1500 мг/м ² в день постоянно	58	II	24	7,0	17
Martin et al. Oncologist 2015 [70]	CAP 800 мг/м ² 2 раза в день постоянно	97	I–III	32	6,8	23,3
Addeo et al. Clin Breast Can 2010 [71]	OV 70 мг/м ² еженедельно, разделяя на d1,3,5 3 нед., далее 1 нед. – отдых	34	I–III	38,0	7,7	15,9
De Iuliis et al. Tumori 2015 [72]	OV 30 мг в день через день постоянно	32	I–III	68,7	9,2	-

CAP – капецитабин; OV – пероральный винорелбин; ОО, % – частота объективного ответа; ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

Метрономная химиотерапия может также усилить противоопухолевый иммунный ответ через ряд сложных механизмов. В основе антиангиогенного эффекта метрономной химиотерапии возможно следующее:

- 1) прямое действие – супрессия циркулирующих эндотелиальных стволовых клеток и антипролиферативный эффект на эндотелиоциты;
- 2) косвенное действие – повышение уровня эндогенного тромбоспондина I, что приводит к апоптозу CD36-позитивных эндотелиальных клеток, а также уменьшает мобилизацию стволовых эндотелиальных клеток, блокирует VEGF [65, 66, 68, 69].

Интересен и тот факт, что при развитии резистентности опухоли к метрономному режиму цитостатика (например, циклофосфида) к стандартным дозам препарата опухолевые клетки сохраняют чувствительность [65, 68]. Это важно, так как дает возможность использовать один и тот же препарат, пользуясь альтернативными режимами дозирования. Многочисленные клинические исследования II фазы продемонстрировали эффективность ряда пероральных цитостатиков в качестве монотерапии мРМЖ (табл. 5).

Применение капецитабина в I линии мРМЖ, рекомендованного в стандартных дозах или метрономно, способствовало увеличению показателей ОВ (22 vs 18 мес.;

HR 0,72; $p = 0,02$) и лучшей переносимости по сравнению с классическим режимом CMF (циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил) в группе ослабленных пациентов [38].

Другое исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности метрономного режима капецитабина (по 1 500 мг раз в день) продемонстрировало клиническое преимущество в 62%, включая интенсивно предлеченных больных и тех, кто ранее получил капецитабин в стандартной дозировке [69]. Метрономный режим капецитабина характеризуется хорошей переносимостью с минимальной частотой развития токсичности 3-й степени и отсутствием осложнений 4-й степени, тогда как в исследовании II фазы по изучению эффективности капецитабина с точки зрения времени до прогрессирования доложенные [70] не выявили преимуществ метрономного режима капецитабина (800 мг/м² 2 раза в день, постоянно) по сравнению со стандартным режимом (1 250 мг/м² 2 раза в Д 1–14 каждый 21 день).

Метрономный режим перорального винорелбина демонстрирует многообещающие результаты в отношении эффективности и безопасности в качестве монотерапии. Исследование I фазы установило рекомендованную дозу для метрономного режима перорального винорелбина по 50 мг 3 раза в неделю в течение 3 недель, далее

Таблица 6. Исследования комбинированной пероральной метрономной химиотерапии при мРМЖ

Исследование	Препарат и режим	N	Линия терапии	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
Colleoni et al. Ann Oncol 2002 [76]	Cyclophosphamide 50 мг в день постоянно methotrexate 2,5 мг 2 раза в день d1,2 еженедельно	63	I и более	19,0	2,8	-
Colleoni et al. Ann Oncol 2006 [77]	Cyclophosphamide 50 мг в день постоянно methotrexate 2,5 мг 2 раза в день d1,4 еженедельно	90	I и более	20,9	3,8	18,2
VICTOR-1 Cazzaniga et al. Int J Breast Cancer 2014 [79]	CAP 500 мг 3 раза в день постоянно OV 20–40 мг в день d1,3,5 еженедельно	31	I и более	16,1	-	-
VICTOR-2 Cazzaniga et al. ABC3 2015 [80]	CAP 500 мг 3 раза в день постоянно OV 40 мг в день d1,3,5 еженедельно	85	I и более	23,1	-	-
VEX trial Montagna et al. Eur J Cancer 2015 [81]	Cyclophosphamide 50 мг в день и CAP 500 мг 3 раза в день постоянно OV 40 мг в день d1,3,5 еженедельно	69	I и более	30,4	22 для I линии терапии и 14 для II, III линий	-

CAP – капецитабин; OV – пероральный винорелбин; ОО, % – частота объективного ответа; ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

1 неделя перерыва. В исследовании приняло участие 34 возрастные пациентки мРМЖ, которые получали в I линии терапии метронормный режим перорального винорелбина в дозе 70 мг/м², частота объективного ответа достигла 38% [71]. Показатели ВДП и ОВ составили 7,7 мес. и 15,9 мес. соответственно. Данный режим характеризуется благоприятным профилем безопасности: осложнений 4-й степени не отмечено, среди осложнений 3-й степени отмечено развитие нейтропении (9%), анемии (9%).

В обзоре, включающем результаты 31 клинического исследования, показано, что пероральная форма винорелбина более чем у 1 000 больных мРМЖ доказала высокую эффективность и хорошую переносимость как в монотерапии, так и в комбинации с капецитабином или таргетной терапией

Другое исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности метронормного режима перорального винорелбина (по 30 мг в день, через день) у пожилых больных мРМЖ продемонстрировало превосходные результаты: частота ОО достигла 68,7%, а медиана ВДП более 9,0 мес. [72]. В результате исследования доложено о благоприятном профиле безопасности: осложнений 3–4-й степени не было зарегистрировано, а также отмечено улучшение качества жизни пациенток в течение 6,0 мес. от начала терапии.

В настоящее время продолжается клиническое исследование II фазы по сравнению стандартных доз и метронормного режима перорального винорелбина в качестве I линии терапии у больных с люминальным подтипом РМЖ [75]. Первые результаты ожидаются в 2017 г.

Комбинированные метронормные режимы с включением двух препаратов также продемонстрировали эффективность и минимальную токсичность у больных мРМЖ (табл. 6). Так, при проведении комбинированного метронормного режима химиотерапии, включающего 2–3 цитостатика, частота объективного ответа достигает 16,1 – 30,4%, а медиана времени до прогрессирования 2,8–22,0 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение метастатического РМЖ направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

Выбор лекарственного лечения (химиотерапии, гормонотерапии и/или таргетной терапии) большим диссеминированным РМЖ базируется на текущих рекомендациях лечения с учетом биологического подтипа опухоли, общего состояния, клинических данных и, что, очень важно, пожеланий и предпочтений больного.

Последовательная монокимиотерапия более предпочтительна для большинства больных, которые нуждаются в проведении цитостатической терапии. Комбинированные режимы химиотерапии сопряжены с более выраженным и быстрым развитием объективного ответа, поэтому их применение рекомендовано для больных агрессивными и быстрорастущими опухолями молочной железы, сопровождающимися «висцеральным кризом», то есть клинически значимыми симптомами заболевания.

Химиотерапия проводится длительно до развития признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, так как данный подход позволяет контролировать симптомы заболевания максимально долго. Длительная стабилизация процесса при удовлетворительной переносимости расценивается как эффективная терапия и не является основанием для прекращения или смены терапии.

Оптимальной последовательности применения препаратов в настоящее время не существует. Пероральные препараты одновременно обеспечивают не только достижение клинического эффекта и сохранение качества жизни онкологических больных, но и позволяют снизить затраты на стационарное пребывание пациентов.

Благодаря активному использованию пероральных форм хорошо изученных цитостатиков, таких как винорелбин и/или капецитабин, у пациентов появилась возможность выбора: находиться в стационаре или лечиться амбулаторно в домашних условиях с минимальными изменениями привычного образа жизни.



ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Опухоли репродуктивной системы. М.: Рекламно-издательская группа МераПро, 2013./ Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazova T.Y. et al. Tumors of reproductive system. M.: Advertising and Publishing Group MegaPro, 2013.
2. Переводчикова Н.И., Портной С.М., Стенина М.Б. Лекарственная терапия рака молочной железы. М.: Издательство Практика, 2014./ Perevodchikova N.I., Portnoy S.M., Stenina M.B. Drug therapy of mammary gland cancer. M.: Publishing House Praktika, 2014.
3. Cardoso F et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2015, 22: vi25-vi30.
4. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля. *Онкология*, 2000, 2 (1–2): 25–8./ Ionova T.I., Novik A.A., Sukhonos Y.A. Notion of quality of life of oncologic profile patients. *Onkologia*, 2000, 2 (1–2): 25–8.
5. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В. и др. Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2013, 1–2: 17–22./ Semiglazova T.Y., Semiglazov V.V., Filatova L.V. et al. Quality of life is an important criteria of effectiveness of metastatic skeleton lesion at mammary gland cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy*, 2013, 1–2: 17–22.
6. Семиглазова Т.Ю., Жабина А.С., Осипов М.А. и др. Качество жизни – принципиальный критерий эффективности таргетной терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы. *Современная онкология*, 2015, 17 (1): 19–24./ Semiglazova T.Y., Zhabina A.S., Osipov M.A. et al. Quality of life – principal criterion of effectiveness of target therapy of metastatic HER2-positive mammary gland cancer. *Sovremennaya Onkologia*, 2015, 17 (1): 19–24.
7. Телетаева Г.М. Основные принципы системной терапии при люминальном раке молочной железы (предоперационная, адъювантная и паллиативная). *Практическая онкология*, 2010, 11(4): 228–238./ Teletaeva G.M. Major principles of systemic treatment at luminal mammary gland cancer (pre-operation, adjuvant and palliative). *Prakticheskaya onkologia*, 2010, 11 (4): 228–238.
8. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2 negative (or unknown) advanced breast cancer: American

- Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 3307-29.
9. Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л. Пероральные фторпиримидины в химиотерапии злокачественных опухолей. *Вопр онкологии*, 2001, 47(4): 388-394./Semiglazova T.Y., Gershanovich M.L. Peroral fluoropyrimidines in chemical therapy of malignant tumours. *Vopr onkologii*, 2001, 47 (4): 388-394.
 10. Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л. Кселода (капецитабин) в лечении диссеминированного рака молочной железы после исчерпанного эффекта антрациклинов и таксанов. *Вопр. онкологии*, 2001, 47(3): 298-302./Semiglazova T.Y., Gershanovich M.L. Xeloda (capecitabine) in therapy of disseminated mammary gland cancer after the exhausted effect of anthracyclines and taxanes. *Vopr onkologii*, 2001, 47 (3): 298-302.
 11. Семиглазова Т., Гершанович М. The efficacy of Capecitabine (Xeloda) in Anthracycline-refractory and Anthracycline and Docetaxel-refractory metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21: abstract 2061. P. 164.
 12. Манзюк Л.В., Артамонова Е.В., Сатирова Е.Ф. Оригинальная комбинация Фторафур + Винорельбин в лечении рака молочной железы: первые результаты. *Современная онкология*, 2010, 1(12): 56-59./Manzyuk L.V., Artamonova E.V., Satirova E.F. Original combination Phthorafurum + Vinorelvine in therapy of mammary gland cancer: first results. *Sovremennaya Onkologia*, 2010, 1 (12): 56-59.
 13. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al; American Society of Clinical Oncology. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 2078-99.
 14. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclindependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 25-35.
 15. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366(6 Suppl): 520.
 16. Seah DS, Luis IV, Macrae E, Sohl J, Litsas G, Winer EP, et al. Use and duration of chemotherapy in patients with metastatic breast cancer according to tumor subtype and line of therapy. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12: 71-80.
 17. Dufresne A, Pivot X, Tournigand C, Facchini T, Alweeg T, Chaigneau L, et al. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107: 275-9.
 18. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 12: CD008792.
 19. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Paganì O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al; ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: Combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101: 1174-81.
 20. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham K et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or *BRCA1/2* breast cancer (CRUK/07/012). Presented at: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2014. San Antonio, Texas. Abstract S3-01.
 21. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: A systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2144-9.
 22. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *Lancet*, 2011, 377: 914-23.
 23. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 594-601.
 24. Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Гершанович М.Л. Комбинированная химиотерапия гемцитабином (Гемзаром) и цисплатином при диссеминированном раке молочной железы, прогрессирующем после лечения антрациклинами, доцетакселом и капецитабином. *Вопросы онкологии*, 2005, 51(1): 66-70./Semiglazova T.Y., Filatova L.V. Gershanovich M.L. Combined chemical therapy by gemcitabine (Gemzar) and cisplatin at disseminated mammary gland cancer progressing after therapy by anthracyclines, docetaxel and capecitabine. *Voprosy Onkologii*, 2005, 51 (1): 66-70.
 25. Семиглазова Т., Филатова Л. Phase II study cisplatin plus gemcitabine (Gemzar) in anthracycline, docetaxel and capecitabine-refractory metastatic breast cancer. *Annals of Oncology. Abstract Book of the 29th ESMO Congress. Vienna, 2004. Vol.15. Suppl. 3. P. 43.*
 26. Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л., Латипова Д.Х., Филатова Л.В., Чубенко В.А., Семиглазов В.В., Мацко Е.Д., Клименко В.В. Эффективность низких доз гемцитабина в комбинации с цисплатином в лечении диссеминированного рака молочной железы с прогрессированием после применения антрациклинов, таксанов и капецитабина. *Фарматека*, 2012, 8: 61-66./Semiglazova T.Y., Gershanovich M.L., Latipova D.H., Filatova L.V., Chubenko V.A., Semiglazov V.V., Matsko E.D., Klimenko V.V. Effectiveness of low gencitabine dosages in combination with cisplatin in therapy of disseminated mammary gland cancer progressing after therapy by anthracyclines, docetaxel and capecitabine. *Farmateka*, 2012, 8: 61-66.
 27. Malik PS, Raina V, Andre N. Metronomics as maintenance treatment in oncology: Time for chemo-switch. *Front Oncol*, 2014, 4: 76.
 28. Gligorov J, Doval D, Bines J, Alba E, Cortes P, Pierga JY, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1351-60.
 29. von Minckwitz G, Puglisi F, Cortes J, Vrdoljak E, Marschner N, Zielinski C, et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1269-78.
 30. Montagna E, Canello G, Dellapasqua S, Munzone E, Colleoni M. Metronomic therapy and breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40: 942-50.
 31. Schott S, Schneeweiss A, Reinhardt J, Bruckner T, Domschke C, Sohn C, et al. Acceptance of oral chemotherapy in breast cancer patients – a survey study. *BMC Cancer*, 2011, 11: 129.
 32. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59: 56-66.
 33. Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: Recommendations from an international pharmacy panel. *J Oncol Pract*, 2011, 7: 7-12.
 34. Blum JL, Barrios CH, Feldman N, Verma S, McKenna EF, Lee LF, et al. Pooled analysis of individual patient data from capecitabine monotherapy clinical trials in locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136: 777-88.
 35. Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR, van der Graaf WT, Ottavanger PB. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: A systematic review. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 1053-61.
 36. O'Shaughnessy JA, Kaufmann M, Siedentopf F, Dalivoust P, Debled M, Robert NJ, et al. Capecitabine monotherapy: Review of studies in first-line HER-2-negative metastatic breast cancer. *Oncologist*, 2012, 17: 476-84.
 37. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2001, 12: 1247-54.
 38. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, Byrne MJ, Ackland SP, Fitzharris B, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 4498-504.
 39. Kaufmann M, Maass N, Costa SD, Schneeweiss A, Loibl S, Sutterlin MW, et al; GBG-39 Trialists. First-line therapy with moderate dose capecitabine in metastatic breast cancer is safe and active: Results of the MONICA trial. *Eur J Cancer*, 2010, 46: 3184-91.
 40. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 1252-60.
 41. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, Medina C, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3256-63.
 42. Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, O'Reilly SM, Alba Conejo E, Ackland S, et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer*, 2002, 86: 1367-72.
 43. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of

- bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 4286-93.
44. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 792-9.
 45. Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kolbl H, Janicke F, et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (XelodaR) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol*, 2003, 14: 1227-33.
 46. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer*, 2001, 92: 1759-68.
 47. Freyer G, Delozier T, Lichinister M, Gedouin D, Bougnoux P, His P, et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 35-40.
 48. Amadori D, Koralewski P, Tekiel A, Ruiz Simon A, Lombart A, Sommer H, et al. Efficacy and safety of navelbine oral (NBVO) in first line metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*, 2001, 37(Suppl 6): Abstract 713.
 49. Bartsch R, Pluschnig U, Wenzel C, Gampeni-rieder S, Altorjai G, Gnatt M, et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: The Vienna experience. *Ann Oncol*, 2008, 19(Suppl 8): Abstract 160.
 50. Blancas I, Morales S, Diaz N, Barnadas A, Gonzalez ML, del Barco S, et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine in first or second-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15S): Abstract 1090.
 51. Mansour M, Haddad N. Phase II study of single agent oral vinorelbine as a first line chemotherapy for metastatic breast cancer patients previously treated with adjuvant anthracyclines and/or taxanes. Proc 21st International Congress on Anti-Cancer Treatment. 2010: Abstract 627.
 52. Steger GG, Dominguez A, Switsers O, Dobrovolskaya N, Giotta F, Glogowska I, et al. Phase II study evaluating oral vinorelbine as a single-agent as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients with bone metastases (NORBREAST-228 Trial): First efficacy results. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 4): Abstract 403P.
 53. Tubiana-Mathieu N, Bougnoux P, Becquart D, Chan A, Conte PF, Majois F, et al. Alloral-combination of oral vinorelbine and capecitabine as first-line chemotherapy in HER2-negative metastatic breast cancer: An International Phase II Trial. *Br J Cancer*, 2009, 101: 232-7.
 54. Nole F, Crivellari D, Mattioli R, Pinotti G, Foa P, Verri E, et al. Phase II study of an all-oral combination of vinorelbine with capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64: 673-80.
 55. Campone M, Dobrovolskaya N, Tjulandin S, Chen SC, Fourie S, Mefti F, et al. A three-arm randomized phase II study of oral vinorelbine plus capecitabine versus oral vinorelbine and capecitabine in sequence versus docetaxel plus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines. *Breast J*, 2013, 19: 240-9.
 56. Tawfik H, Rostom Y, Elghazaly H. All-oral combination of vinorelbine and capecitabine as first-line treatment in HER2/Neu-negative metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71: 913-9.
 57. Finek J, Holubec L Jr, Svoboda T, Sefrhansova L, Pavlikova I, Votavova M, et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res*, 2009, 29: 667-70.
 58. Delcambre C, Veyret C, Levy C, et al. A phase I/II study of capecitabine combined with oral vinorelbine as first or second line therapy in locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 94: S67 (Abstract 1081).
 59. Jones A, O'Brien M, Sommer H, Nowara E, Welt A, Pienkowski T, et al. Phase II study of oral vinorelbine in combination with capecitabine as second line chemotherapy in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65: 755-63.
 60. Lorusso V, Spada M, Giampaglia M, Misino A, Calabrese R, Latorre A, et al. Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale. Oral vinorelbine plus capecitabine (oral vincap) combination in patients with advanced breast cancer (ABC). A phase II study of the GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale). *Ann Oncol*, 2006, 17: vii15-7.
 61. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer*, 2007, 110: 965-72.
 62. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: The HERNATA study. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 264-71.
 63. Bergen E, Berghoff AS, Rudas M, Dubsy P, De Vries C, Sattlberger C, et al. Taxanes plus trastuzumab compared to oral vinorelbine plus trastuzumab in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Care (Basel)*, 2014, 9: 344-8.
 64. Andersson M, Lopez-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Freudensprung U, Robb S, et al. Interim safety and efficacy of pertuzumab, trastuzumab and vinorelbine for first-line (1L) treatment of patients (pts) with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol*, 2014, 25(suppl 4): Abstract 361PD.
 65. Andre N, Carre M, Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11: 413-31.
 66. Bocci G, Francia G, Man S, Lawler J, Kerbel RS. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 12917-22.
 67. Kerbel RS, Guerin E, Francia G, Xu P, Lee CR, Ebos JM, et al. Preclinical recapitulation of antiangiogenic drug clinical efficacies using models of early or late stage breast cancer metastasis. *Breast*, 2013, 22(suppl 2): S57-S65.
 68. Emmenegger U, Francia G, Chow A, Shaked Y, Kouri A, Man S, et al. Tumors that acquire resistance to low-dose metronomic cyclophosphamide retain sensitivity to maximum tolerated dose cyclophosphamide. *Neoplasia*, 2011, 13: 40-8.
 69. Fedele P, Marino A, Orlando L, Schiavone P, Nacci A, Sponsiello F, et al. Efficacy and safety of low-dose metronomic chemotherapy with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 24-9.
 70. Martin M, Martinez N, Ramos M, Calvo L, Lluch A, Zamora P, et al. Standard versus continuous administration of capecitabine in metastatic breast cancer (GEICAM/2009-05): a randomized, noninferiority phase II trial with a pharmacogenetic analysis. *Oncologist*, 2015, 20: 111-2.
 71. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, Montella L, Faiola V, Abbruzzese A, et al. Lowdose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10: 301-6.
 72. De Iulius F, Salerno G, Taglieri L, Lanza R, Scarpa S. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori*, 2015, 101: 30-5.
 73. Briassoulis E, Pappas P, Puozzo C, Tolis C, Fountzilas G, Dafni U, et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 6454-61.
 74. Rajdev L, Negassa A, Dai Q, Goldberg G, Miller K, Sparano JA. Phase I trial of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68: 1119-24.
 75. De la Haba J, Cazzaniga M, Freyer G, Costa L, Petru E, Bartsch R, et al. Randomised phase II study evaluating, as first-line chemotherapy, single-agent oral vinorelbine administered with two different schedules in patients with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer (TempoBreast-1 trial). Presented at: 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-12, 2015; San Antonio, Texas. Abstract OT3-02-04.
 76. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, Zorzino L, Masci G, Nole F, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: Antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol*, 2002, 13: 73-80.
 77. Colleoni M, Orlando L, Sanna G, Rocca A, Maisonneuve P, Peruzzotti G, et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Ann Oncol*, 2006, 17: 232-8.
 78. Gebbia V, Bousset H, Valerio MR. Oral metronomic cyclophosphamide with and without methotrexate as palliative treatment for patients with metastatic breast carcinoma. *Anticancer Res*, 2012, 32: 529-36.
 79. Cazzaniga ME, Torri V, Villa F, Giuntini N, Riva F, Zeppellini A, et al. Efficacy and safety of the all-oral schedule of metronomic vinorelbine and capecitabine in locally advanced or metastatic breast cancer patients: The phase I-II VICTOR-1 study. *Int J Breast Cancer*, 2014, 2014: 769-90.
 80. Cazzaniga ME. Metronomic chemotherapy (CHT) combination of vinorelbine (VRL) and capecitabine (CAPE) in HER2-advanced breast cancer (ABC) patients (pts) does not impair Global QoL. First results of the VICTOR-2 study. Presented at: ABC3, November 5-7, 2015: Lisbon, Portugal. Abstract PO64.
 81. Montagna E, Lai A, Palazzo A, Bagnardi V, Cancelli G, Iorfida M, et al. A phase II study of metronomic oral chemotherapy for metastatic breast cancer patients: Safety and efficacy results of vinorelbine, cyclophosphamide plus capecitabine (VEX) combination. *Eur J Cancer*, 2015, 51(Suppl 3): Abstract 1876.

ИПИЛИМУМАБ

В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

Метастатическая меланома остается заболеванием, трудно поддающимся лечению. Большой прогресс в лечении пациентов с метастатической меланомой был достигнут за последние пять лет. Принципиально новым направлением в лекарственной терапии опухолей стала таргетная иммунотерапия – избирательное воздействие на сигнальные молекулы лимфоцитов. Ипилимумаб – первый препарат данного класса, который продемонстрировал клиническую эффективность у больных метастатической меланомой. В данной статье приводится обзор наиболее актуальных данных международных исследований и собственный клинический опыт применения ипилимумаба у больных метастатической меланомой.

Ключевые слова: метастатическая меланома, иммуноонкология, anti-CTLA4, ипилимумаб.

I.V. SAMOILENKO, PhD in medicine, G.Y. KHARKEVICH, PhD in medicine, L.V. DEMIDOV, MD, Prof.
Blokhnin Russian Oncologic Scientific Center, Moscow
IPILIMUMAB IN THERAPY OF METASTATIC MELANOMA

Metastatic melanoma remains a refractory disease. Great progress in therapy of metastatic melanoma patients has been made in the recent five years. Targeted immunotherapy – a selective effect on lymphocytes signal molecules – became a principally new trend in the drug therapy of tumors. Ipilimumab is the first drug of this class that demonstrated clinical effectiveness in metastatic melanoma patients. This article deals with a review of the latest data of internal studies and own clinical experience of ipilimumab application in metastatic melanoma patients.

Keywords: metastatic melanoma, immunooncology, anti-CTLA4, ipilimumab.

ВВЕДЕНИЕ

Избирательное воздействие на иммунную систему, способное обратить вспять опухолевый рост, добиться восстановления контроля со стороны организма-хозяина над «мятежными» опухолевыми клетками, более века было научной мечтой многих врачей и ученых [1, 2]. Последовательное развитие технологий (получение моноклональных антител, развитие проточной цитометрии и т. д.) ко второй половине XX в. позволило приоткрыть занавес над одной из самых интересных тайн природы млекопитающих: механизмами формирования различий между «своим» и «чужим», обеспечения защиты от «чужого» и, как следствие, возможности вполне осознанно вмешаться в этот тонкий процесс.

Клинические наблюдения спонтанной регрессии опухолей (относительно частое явление у больных меланомой кожи), высокой частоты злокачественных новообразований у лиц с иммунодефицитом различной природы [3, 4], отдельных случаев длительной выживаемости больных с диссеминированными опухолями постепенно дополнялись лабораторными находками – выявлением циркулирующих антител против опухолевых специфических антигенов [5], обнаружением опухолевых специфических Т-клеток в крови и среди инфильтрирующих опухоль иммунных клеток [6]. Более тонкое исследование различных субпопуляций иммунных клеток позволило предложить доминирующую сегодня гипотезу возникновения приобретенного иммунного ответа, которая в дальнейшем получила дополнительные доказатель-

ства благодаря созданию эффективных лекарственных препаратов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Современные представления о генерации противоопухолевого иммунного ответа и точках приложения блокаторов CTLA4 и PD1 широко обсуждаются в литературе, в т. ч. были опубликованы и нашим авторским коллективом ранее [7].

Принято считать, что в процессе возникновения противоопухолевого иммунитета участвуют несколько ключевых игроков: опухолевые клетки, антигенпрезентирующие клетки (АПК) (дендритные клетки, ДК), Т-клетки (эффекторные и регуляторные). ДК поглощают опухолевые клетки (либо продукты их жизнедеятельности), перерабатывают их (этот процесс называется *процессинг антигенов*) так, что фрагменты опухолевых белков, соединенных с молекулой комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, оказываются представленными на поверхности мембраны ДК в окружении других сигнальных молекул (презентация антигена).

Здесь, как мы понимаем, имеет большое значение разнообразие опухолевых антигенов и их потенциальные отличия от антигенов здоровых клеток (которые таким же образом проходят процесс иммунного надзора). Таких различий тем больше, чем выше частота генетических нарушений в опухолевой клетке. В настоящее время при помощи технологий полногеномного секвенирования определить количество мутаций в опухолевых клет-

ках по сравнению с нормальными, неопухолевыми клетками относительно несложно. Эти измерения показали, что в некоторых видах опухолей число мутаций («мутационная нагрузка») существенно выше, чем в других видах, при этом, как правило, опухоли с большей мутационной нагрузкой и до этого открытия считались более «иммунногенными», а сейчас лучше отвечают на современную иммунотерапию по сравнению с другими видами опухолей, у которых такая нагрузка меньше (рис. 1).

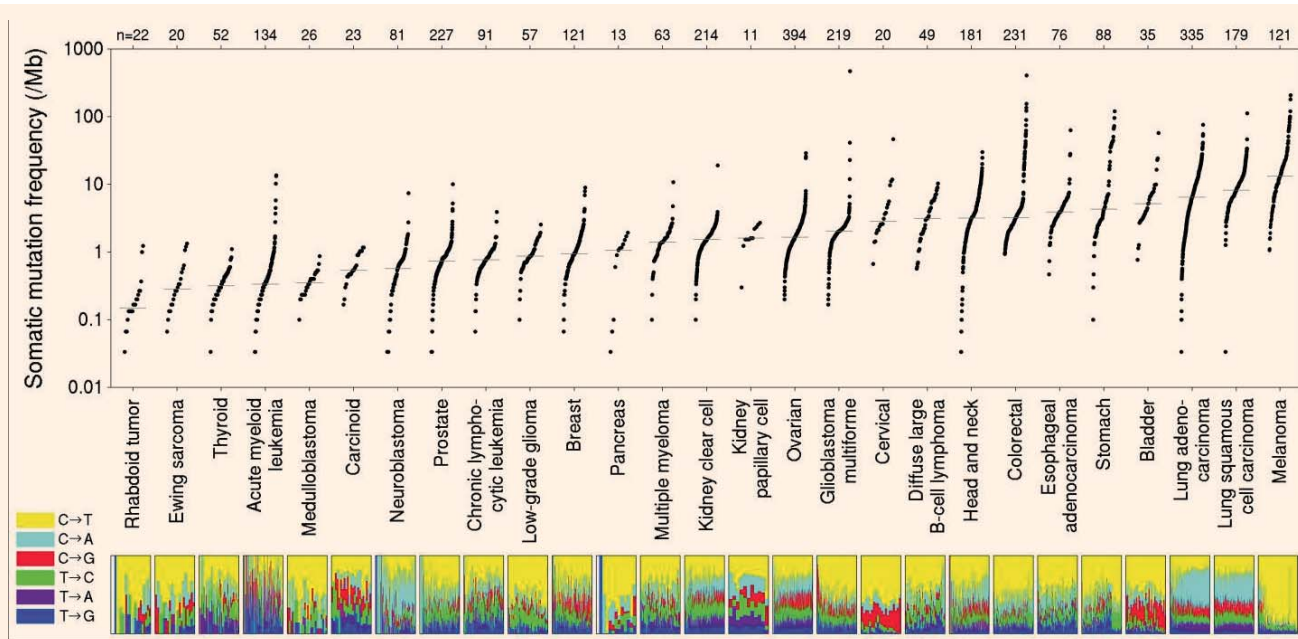
Считается, что большее число соматических мутаций повышает вероятность появления т. н. неоантигенов – необычных аминокислотных последовательностей, которые не встречаются в нормальных тканях, а потому могут быть тем самым отличием между нормальной клеткой и опухолевой, которое может распознать иммунная система [8].

Схематически механизм генерации противоопухолевого иммунитета можно представить следующим образом (рис. 2). Информацию об опухолевых антигенах получают резидентные дендритные клетки (в коже – клетки Лангерганса), которые далее мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где обучают наивные (ранее не встречавшиеся с антигеном) Т-лимфоциты. Обученные лимфоциты должны находить и уничтожать клетки, содержащие данный антиген. С кровотоком обученные лимфоциты попадают в опухоль и уничтожают ее. Однако у опухоли есть средства защиты: она может выделять цитокины (TNF- α , IL-6 и т. д.), которые не позволяют дендритным клеткам представить ее антигены как чужие. Лимфоцит будет распознавать их как норму и не будет уничтожать опухоль. Преодолеть эти средства защиты можно при помощи культивирования дендритных клеток с опухолевыми антигенами *ex vivo* (приготовление дендритно-клеточных вакцин), введения опухолевых антигенов в комби-

нации с адъювантом (пептидные и другие вакцины) или введением блокаторов некоторых регуляторных молекул: CTLA4 или агонистов CD28. Второй этап защиты опухоли заключается в выделении лигандов к рецепторам лимфоцита PD1, активация которого приводит к анергии и апоптозу лимфоцита. В этом случае уже обученные лимфоциты остаются немymi свидетелями опухолевого роста или погибают на подступах к опухоли. Блокирование молекул PD1 на лимфоцитах или лигандов к PD1 позволяет сохранить активность лимфоцитов в опухоли и добиться противоопухолевого эффекта. Аналогичным эффектом может обладать введение активированных *ex vivo* опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов, лимфоцитов с химерными антигенными рецепторами (CARs) или с модифицированными Т-клеточными рецепторами. Вероятно, воздействие высоких доз цитокинов (ИЛ-2) также повышает жизнеспособность опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов, а воздействие интерферонов I типа повышает доступность опухоли для атаки (за счет, например, повышения экспрессии главного комплекса гистосовместимости).

АПК посредством экспрессии ко-стимулирующих молекул B7.1 и B7.2 (CD80 и CD86 соответственно) регулируют активность Т-клеток. Эти молекулы распознаются рецептором (CD28) на Т-клетках (и на хелперах, и на цитотоксических клетках). Благодаря этому усиливается активация Т-клетки. Однако по мере нарастания активности Т-клетки снижается экспрессия CD28 на поверхности, и в то же время увеличивается экспрессия антигена цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), который с гораздо большим аффинитетом связывается с B7 и способствует инактивации Т-клетки. CTLA-4 постоянно экспрессируется только на CD4⁺CD25⁺-регуляторных клетках, в то время как на активированных Т-клетках его экспрессия подвергается индукции [10].

Рисунок 1. Мутационная нагрузка некоторых видов опухолей [8]



Молекулы, экспрессируемые на поверхности иммунных клеток (лимфоцитов), такие как CTLA4, CD28, PD1, ICOS, CD40, OX40, способные управлять развитием иммунной реакции (т. е. стимулировать ее или, наоборот, тормозить), в англоязычной литературе все чаще называют *immune checkpoints* – контрольные сигналы иммунитета (рис. 2).

В настоящее время появляются селективные ингибиторы или активаторы данных молекул и современная иммуноонкология становится все ближе к управлению иммунными реакциями в клинических условиях. Выбор конкретной мишени для воздействия оказывается очень непростой задачей. Например, рассматривая пару CD28 vs CD152 (CTLA4), вполне очевидным кажется решение «нажать на газ» и разработать активирующую молекулу для CD28. Однако такая попытка привела к совершенно неожиданному результату при применении готового лекарственного препарата у здоровых добровольцев: у всех шести добровольцев, которым ввели данный препарат, развилась картина тяжелого синдрома системного воспалительного ответа, потребовавшего пребывания в реанимации до 16 дней [11]. В то время как воздействие на другие сигнальные молекулы, например, PD1 или PDL-1, исключительно редко приводит к тяжелым нежелательным реакциям [12]. В дан-

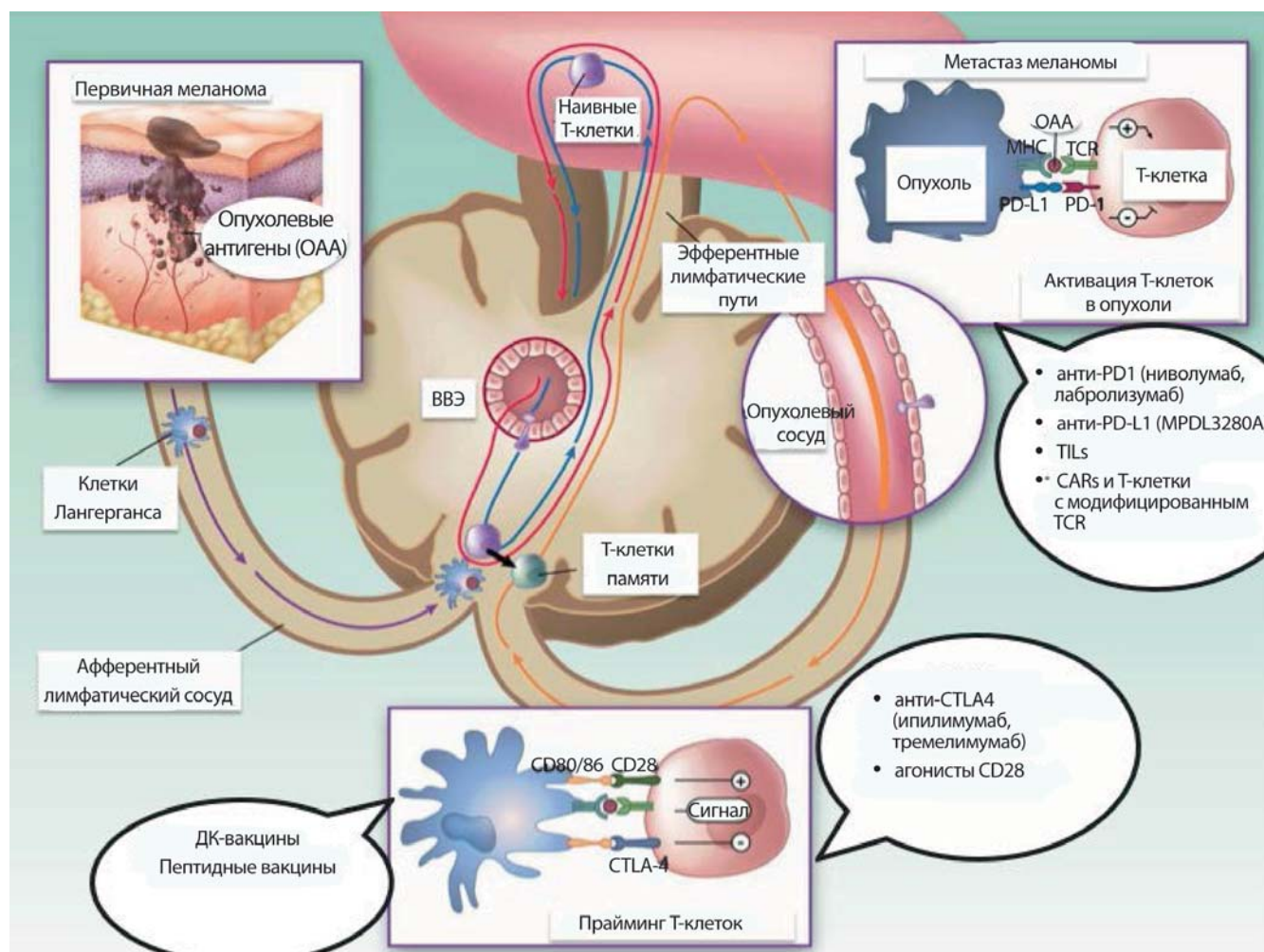
ном обзоре мы остановимся на результатах клинических исследований блокаторов CTLA-4.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИПИЛИМУМАБА

Эффективность ипилимумаба была показана в нескольких исследованиях 3 фазы. В клиническом исследовании 3-й фазы MDX010-20 [13] принимали участие больные диссеминированной меланомой, не ответившие хотя бы на один вариант стандартного лечения, при этом в исследование также были включены больные с метастазами в головной мозг. Дизайн данного исследования подразумевал распределение больных на 3 группы в соотношении 3:1:1 (ИПИ + вакцина gp100 – 403 больных, ИПИ + плацебо – 137 больных, плацебо + вакцина gp100 – 136 больных), общее число больных составило 676 человек.

Оказалось, что ипилимумаб достоверно увеличивал общую выживаемость по сравнению с вакциной. Медиана общей выживаемости составила 10,0 мес. (95% ДИ от 8,5 до 11,5 мес.), в группе ИПИ + gp100 – 6,4 мес. (95% ДИ от 5,5 до 8,7 мес.), в группе gp100 + плацебо – 10,1 мес. (95% ДИ от 8,0 до 13,0 мес.) (различия между группами, полу-

Рисунок 2. Представления о генерации противоопухолевого иммунного ответа [9]



чавшими ипилимумаб, не были достигнуты). Таким образом, эффект данного препарата не усиливался при добавлении вакцины gp100 (рис. 3) [13].

В 2011 г. были представлены результаты исследования 3-й фазы, в котором сравнивали эффективность комбинации дакарбазина и ипилимумаба с комбинацией дакарбазина и плацебо [14]. Оказалось, что добавление ипилимумаба приводит к увеличению общей выживаемости (медиана 11,2 мес. по сравнению с 9,1 мес. в группе дакарбазина и плацебо). Кроме того, медиана длительности ответов на лечение в группе ИПИ + DTIC более чем в два раза превосходила таковую в группе DTIC + плацебо.

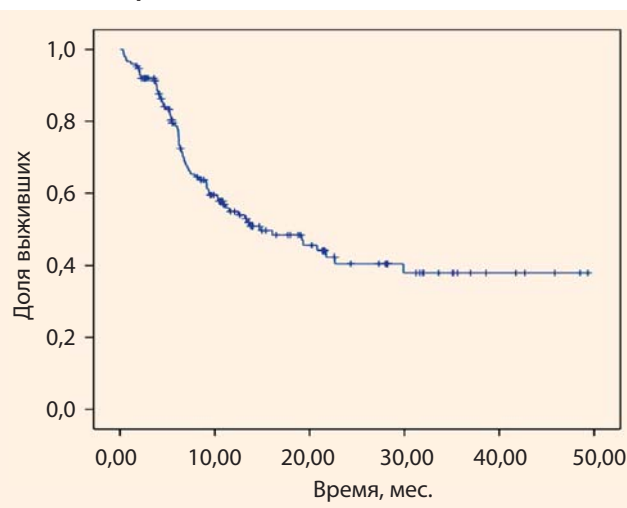
Чрезвычайно важной и интересной особенностью этого лекарства является профиль ответов на лечение: как правило, ответы на лечение не развиваются быстро. Зарегистрированный в настоящее время к применению режим (3 мг/кг 4 введения с интервалом 21 день) приблизительно у $\frac{1}{3}$ больных приводит к возникновению объективного ответа на лечение или стабилизации болезни по классическим критериям ВОЗ или RECIST 1.0. [15], в то время как частота полных ответов на лечение у больных, получавших лечение ипилимумабом, не превышает 0,6% (3 из 540 больных) [13].

Следует отметить, что у части пациентов (приблизительно у 7–15%) через некоторое время наблюдается уменьшение опухолевых узлов или длительная стабилизация после изначально недвусмысленных признаков прогрессирования, при этом общая выживаемость таких больных приблизительно такая же, как и у больных с ответом на лечение [15]. Подобные наблюдения, по всей видимости, объясняются особенностями механизма действия – сам препарат не обладает прямым противоопухолевым эффектом, т. е. для сокращения размеров опухолевых очагов требуется время. С другой стороны, увеличение линейных размеров опухолевых очагов может оказаться следствием инфильтрации иммунными клетками, в то время как жизнеспособных опухолевых клеток в таком очаге не обнаруживается [15].

В связи с этими особенностями Wolchok и соавторы предложили новые критерии эффекта иммунологических препаратов, в частности ипилимумаба [15] (табл. 1).

Несмотря на то что критерии для оценки иммуноопосредованного эффекта кажутся довольно сложными и вряд ли будут применяться в рутинной клинической практике при использовании антиCTLA4-моноклональных антител (мАТ), следует понимать, что привычное для онкологов восприятие эффективности препарата, основанное на многолетнем опыте работы с цитостатиками, не может быть перенесено на иммунотерапевтические препараты. Проведение иммунотерапии анти-CTLA4 мАТ может сопровождаться временным увеличением размеров опухолевых очагов, вызванным не прогрессированием заболевания, а усилением лимфоидной инфильтрации опухоли. Отличить истинное прогрессирование заболевания от псевдопрогрессирования, как правило, позволяет динамическое наблюдение за пациентом, оценка его общего состояния и повторные инструментальные и лабораторные исследования через 4–6 нед.

Рисунок 3. Общая выживаемость пациентов с метастатической меланомой, получавших лечение ипилимумабом в отделении биотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2011–2016 гг.



Еще одним важным следствием иммунного механизма действия препарата является длительность ответов на лечение и стабилизаций, сопряженных с лучшей выживаемостью.

Так, в обновленном анализе выживаемости больных, принимавших участие в исследовании MDX010-20, McDermott и соавторы отмечают, что общая выживаемость на уровне приблизительно 25% сохраняется на втором и третьем году периода наблюдения без заметной тенденции к снижению с увеличением сроков наблюдения [16]. Аналогичные сведения были представлены на ESMO-2013 Maio и соавторами, которые продемонстрировали, что в исследовании CA184-024 трехлетняя, четырехлетняя и пятилетняя выживаемость в группе *ипилимумаб* + DTIC сохраняется приблизительно на одном уровне: 21,3, 19,1 и 18,2% соответственно. При этом преимущество над монотерапией DTIC сохраняется приблизительно на одном и том же уровне (9–11%) [17].

Обширный метаанализ, объединяющий данные о лечении 4 846 пациентов, получавших ипилимумаб как в рамках клинических исследований, так и в реальной практике, демонстрирует 7-летнюю общую выживаемость у таких больных на уровне 17%. При этом разница между 3-летней выживаемостью и 7-летней выживаемостью оказывается весьма небольшой (22 и 17% соответственно), что может свидетельствовать в пользу того, что мы все же приближаемся к «излечимости» метастатической меланомы хотя бы у части пациентов [18].

В дополнительном анализе данных протокола CA184-024 было показано, что продолжительность жизни с учетом качества жизни без симптомов заболевания или токсичности лечения (Q-TWiST) в ходе первого года наблюдения на 0,5 мес. была лучше у больных, получавших ипилимумаб ($P = 0,0326$), в ходе второго уже составила 1,5 мес. ($P = 0,0091$), 2,36 мес. через 3 года ($P = 0,005$) и 3,28 мес. через 4 года ($P = 0,0074$) [19]. Таким образом, при небольших различиях на первом году наблюдения

преимущества от ипилимумаба продолжают расти за счет лучшей выживаемости и отсутствия необходимости проводить противоопухолевое и симптоматическое лечение.

По нашим собственным данным (151 пациент с метастатической меланомой включен в анализ), при медиане наблюдения 17,8 мес. (95% ДИ от 12,4 до 23,6 мес.) медиана общей выживаемости составила 14,7 мес. (95% ДИ от 7,4 до 22,1 мес.), а 2-летняя общая выживаемость составила 15% (рис. 3, см. также более раннюю публикацию [20]).

Важно отметить, что далеко не у всех пациентов, которые пережили трех-, четырех- или пятилетний рубеж, был достигнут полный объективный ответ на лечение. У части из этих больных сохранялись опухолевые очаги по данным инструментальных методов исследования. Подобные наблюдения еще раз демонстрируют, что существующие инструментальные методы (КТ, ПЭТ, МРТ, УЗИ) не всегда отражают реальную динамику течения заболевания [21].

В ряде случаев биопсии сохраняющихся «опухолевых» очагов демонстрируют отсутствие жизнеспособной опухоли, однако проведение биопсии возможно далеко не у всех пациентов. Поскольку в настоящий момент все имеющиеся возможности оценки эффекта весьма ограничены, поиск новых маркеров успешного лечения, предикторов ответа на лечение и мониторинга за состоянием пациента после окончания курса лечения является чрезвычайно важной задачей современной онкоиммунологии.

Согласно результатам рандомизированных исследований, еще одной особенностью ипилимумаба было выявление его преимущества над препаратом сравнения во всех клинических группах: среди пациентов с повышенным уровнем ЛДГ, пациентов с метастазами во внутренние органы и метастазами в головной мозг [13]. Однако это преимущество наблюдалось только у тех пациентов, у которых удалось добиться стабилизации или ответа на лечение; у пациентов с прогрессированием заболевания не наблюдалось преимуществ от лечения ипилимумабом (за исключением подгруппы пациентов, у которых ответ на лечение или стабилизация возникли позднее). С учетом высокой стоимости лечения, широкого спектра нежелательных явлений поиск биомаркеров для выявления целевой группы пациентов, которые в наибольшей степени будут получать преимущества от иммунотерапии ипилимумабом, сегодня является еще одной актуальной задачей иммуноонкологии. К настоящему времени опубликованы многочисленные работы, посвященные этому вопросу. В одной из таких работ исследователи прогнозируют результативность лечения ипилимумабом, используя простые клинические показатели [22]. Авторы определяют три независимых неблагоприятных прогностических фактора: повышенный уровень ЛДГ, общее состояние по шкале ECOG > 0 и количество органов, пораженных метастазами меланомы (>2). Используя эти клинические прогностические факторы, авторы выделяют 3 группы пациен-

Таблица 1. Сравнение между критериями оценки эффекта (критерии ВОЗ и критерии иммуноопосредованного ответа на лечение) [15]

	Критерии ВОЗ	Иммуноопосредованные критерии ответа на лечение
Новые измеримые очаги (т.е. $\geq 5 \times 5$ мм)	Всегда означают прогрессирование болезни	Включаются в общую оценку распространенности опухоли
Новые, неизмеримые очаги (т.е. $< 5 \times 5$ мм)	Всегда означают прогрессирование болезни	Необязательно означают прогрессирование (но исключают иммуноопосредованный ПО)
Нецелевые очаги	Изменения в них учитывают при определении наилучшего ответа на лечение (ПО, ЧО, СТ и ПР)	Учитываются при определении иммуноопосредованный ПО (необходимо их полное исчезновение)
ПО (полный ответ)	Исчезновение всех очагов при двух последовательных исследованиях с интервалом не менее 4 недель	Исчезновение всех очагов при двух последовательных исследованиях с интервалом не менее 4 недель
ЧО (частичный ответ)	$\geq 50\%$ уменьшение суммы произведений перпендикулярных диаметров всех целевых очагов по сравнению с исходным показателем при проведении исследований с интервалом не менее 4 недель при отсутствии новых очагов или очевидного прогрессирования по нецелевым очагам	$\geq 50\%$ уменьшение распространенности опухоли по сравнению с исходным показателем при проведении исследований с интервалом не менее 4 недель
СТ (стабилизация)	Уменьшение суммы произведений перпендикулярных диаметров всех целевых очагов по сравнению с исходным показателем менее чем на 50%, при этом увеличение не более чем на 25% по сравнению с наименьшим показателем при отсутствии новых очагов или очевидного прогрессирования по нецелевым очагам	Уменьшение распространенности опухоли по сравнению с исходным показателем менее чем на 50%, при этом увеличение не более чем на 25% по сравнению с наименьшим показателем
ПР (прогрессирование)	Увеличение суммы произведений перпендикулярных диаметров всех целевых очагов по сравнению с наименьшим показателем не менее чем на 25% и/или очевидное прогрессирование по нецелевым очагам и/или появление новых опухолевых очагов (в любой момент времени)	Увеличение распространенности опухоли по сравнению с наименьшим показателем не менее чем на 25% при проведении исследований с интервалом не менее 4 недель

тов: благоприятного прогноза (отсутствуют неблагоприятные факторы), группу промежуточного прогноза (1 неблагоприятный фактор) и группу плохого прогноза (≥ 2 неблагоприятных факторов, $N = 73$). Соответственно, 12- и 18-месячная общая выживаемость в этих группах составила 85 и 73% (группа благоприятного прогноза), 41 и 29% (промежуточный прогноз) и 12 и 6% (группа плохого прогноза) ($p < 0,001$) [22]. Несмотря на очевидность приведенных расчетов, по нашему мнению, выделенные факторы не должны использоваться в качестве строгих критериев для отбора пациентов на терапию ипилимумабом, но позволяя выделить группу пациентов, у которых польза от проводимой терапии может быть наибольшей [13].

Особенности механизма действия ипилимумаба обуславливают совершенно отличный от других препаратов профиль токсичности. Его главной отличительной чертой является наличие т. н. иммуноопосредованных нежелательных реакций, среди которых преобладают аутоиммунный дерматит, колит, гепатит, гипофизит (с клиникой гипотаритарной недостаточности), аденолит и т. д. Разработаны достаточно эффективные способы выявления таких осложнений и методы борьбы с ними. Большинство побочных реакций возникают во время проведения индукционной фазы лечения (0–12-я неделя), и даже при развитии побочных реакций 3–4-й степени тяжести в большинстве случаев они обратимы [23]. Основными способами лечения является отмена ипилимумаба, симптоматическая терапия и назначение глюкокортикостероидов. Тем не менее частота тяжелых (3–4-й степени по CTCAE v 3.0) нежелательных явлений на фоне применения ипилимумаба, по данным Hodi и соавт., составляет 37–39% (3-я степень) и 6–9% (4-я степень) [13, 23].

При лечении больных в условиях реальной клинической практики онкологам следует быть подготовленными к разнообразным потенциальным побочным реакциям. Понимание связи побочной реакции с иммунным механизмом действия и своевременное лечение помогут предотвратить наиболее грозные и печальные последствия.

В сравнении с ингибиторами PD1 (ниволумабом [24], пембролизумабом [25]) ипилимумаб уступает как в отношении частоты ответов на лечение, так и в отношении выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости. Так, например, в крупном рандомизированном исследовании 3-й фазы Checkmate 067 приняли участие 1 296 больных метастатической или нерезектабельной меланомой, ранее не получавшие лечения пациенты и с удовлетворительным общим состоянием (ECOG 0-1). Все пациенты были случайным образом распределены на три группы в соотношении 1:1:1, в одной из которых проводилась терапия только ниволумабом (ингибитором молекулы PD1) в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования/непереносимости, в другой – только ипилимумабом в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели (всего не более 4 введений), а в третьей – комбинацией обоих препаратов (ниволумабом и ипилимумабом).

При медиане периода наблюдения ≥ 18 месяцев медиана времени до прогрессирования составила 6,9 мес. (95% ДИ от 4,3 до 9,5 мес.) в группе монотерапии ниволумабом, 11,5 мес. (95% ДИ от 8,9 до 16,7 мес.) в группе комбинированного лечения ипилимумабом и ниволумабом и 2,9 мес. (95% ДИ от 2,8 до 3,4 мес.) в группе монотерапии ипилимумабом [24, 26]. Частота объективных ответов на лечение также оказалась статистически значимо выше в группах с ниволумабом (комбинация либо монотерапия) (табл. 2).

Таблица 2. Частота объективных ответов на лечение ипилимумабом, ниволумабом и их комбинацией в зависимости от экспрессии PD1 в опухоли [27]

		Монотерапия ниволумабом	Комбинация ниволумаб + ипилимумаб	Монотерапия ипилимумабом
PD-L1 > 5%	ЧОО, % (95% ДИ)	57,5 (45,9–68,5)	72,1 (59,9–82,3)	21,3 (12,7–32,3)
PD-L1 < 5%	ЧОО, % (95% ДИ)	41,3 (34,6–48,4)	54,8 (47,8–61,6)	17,8 (12,8–23,8)

Данное исследование показало преимущество комбинации двух иммуноонкологических препаратов в сравнении с монотерапией любым из них, преимущество монотерапии ниволумабом над монотерапией ипилимумабом. Применение комбинации двух лекарств сопровождалось большей частотой нежелательных явлений 3–4-й степени (68,7% в группе комбинации по сравнению с 43,5% в группе монотерапии ниволумабом и 55,6% в группе монотерапии ипилимумабом). Комбинация пембролизумаба (другого ингибитора молекулы PD1) и ипилимумаба была изучена в исследовании меньшего масштаба, но также оказалась переносимой и приводила к уменьшению размеров опухоли у 81% пациентов с метастатической меланомой [28]. В крупном исследовании 3-й фазы KEYNOTE-006 приняли участие 834 пациента с метастатической или нерезектабельной меланомой и с удовлетворительным общим состоянием (ECOG 0-1). Все пациенты были случайным образом распределены на три группы в соотношении 1:1:1, в одной из которых проводилась терапия пембролизумабом в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели, в другой – пембролизумабом в дозе 10 мг/кг каждые 3 недели, а в третьей – только ипилимумабом в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели (всего не более 4 введений). При периоде наблюдения ≥ 12 мес. медиана времени до прогрессирования составила 5,5 мес. (95 ДИ от 3,4 до 6,9), 4,1 мес. (95% ДИ от 2,9 до 6,9) и 2,8 мес. (95% ДИ, 2,8 до 2,9) соответственно [25]. Частота объективных ответов на лечение составила 33,7, 32,9 и 11,9% в группе пембролизумаба ($p < 0,001$ при сравнении каждой из групп пембролизумаба с ипилимумабом) [25].

Весьма интересными выглядят результаты исследования II фазы Checkmate-064, в котором изучалось

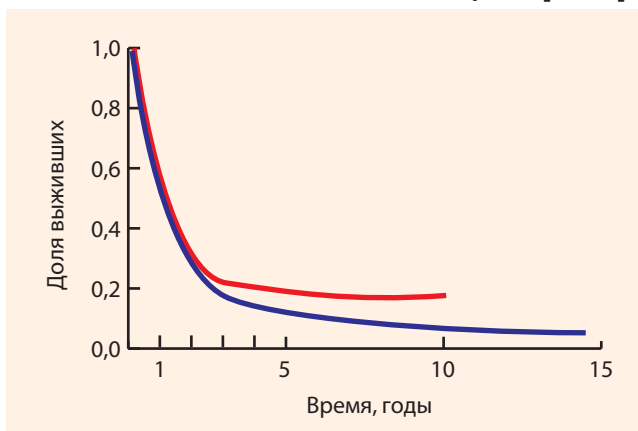
последовательное применение двух иммуноонкологических препаратов: ниволумаба и ипилимумаба [29]. В исследовании приняли участие 140 пациентов, которые случайным образом были распределены на две группы. В первой группе лечение начинали с 6 введений ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, после чего вне зависимости от эффекта пациентов переключали на терапию ипилимумабом 3 мг/кг, 4 введения с интервалом 21 день. Во второй группе последовательность применения препаратов была обратной – ипилимумаб, затем ниволумаб. В обеих группах проводили в дальнейшем поддерживающую терапию ниволумабом до прогрессирования или непереносимости лечения [29]. Частота нежелательных явлений 3–5-й степени в обеих группах была сопоставима: 34 [50%; 95% ДИ 37,6–62, 4] из 68 больных и 30 [43%; 31,1–55,3] из 70 больных. Смертельных осложнений не было зарегистрировано. Частота объективных ответов на лечение на 25-й неделе была выше в группе больных, начинавших терапию с ниволумаба, по сравнению с теми, кто начинал терапию с ипилимумаба: 28 [41%; 95% ДИ 29,4–53,8] по сравнению с 14 [20%; 11,4–31, 3]. При медиане периода наблюдения 19,8 мес. (диапазон 12,8–25,7) медиана общей выживаемости не была достигнута в группе больных, начинавших терапию с ниволумаба (95% ДИ 23,7 – верхний предел не достигнут), в то время как в группе больных, начинавших лечение с ипилимумаба (медиана периода наблюдения 14,7 мес.), медиана общей выживаемости составила 16,9 мес. (95% ДИ 9,2–26,5; ОР 0,48 [95% ДИ 0,29–0,80]). Также однолетняя общая выживаемость была выше в группе больных, начинавших лечение с ниволумаба (76%; 95% ДИ 64–85 по сравнению с 54%; 42–65) [29]. Авторы приходят к выводу, что последовательное применение ниволумаба с последующим переходом на ипилимумаб предпочтительнее обратного порядка. Тем не менее данное исследование не отвечает на вопрос, имеет ли вообще смысл переключение на ипилимумаб, а, например, не продолжение терапии ниволумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на выход в свет новых иммуноонкологических препаратов, действующих на PD1/PDL-1, следует признать, что именно с появлением анти-CTLA4 мАТ, ипилимумаба в реальной практике появились больные диссеминированной меланомой, которые живут более 5 лет, а доля этих больных, по данным клинических исследований и программы расширенного доступа к препарату, может достигать 20%. В настоящее время только один препарат – ипилимумаб, ввиду более длительной истории его изучения, демонстрирует впечатляющие результаты длительной выживаемости у пациентов с диссеминированной меланомой. До появления ипилимумаба 3-летняя общая выживаемость составляла < 20% у больных метастатической меланомой (N = 1 158) [30]. Объединенный анализ ОВ больных метастатической меланомой, получавших лечение ипилимумабом (N = 1 861) в 10 проспек-

тивных и 2 наблюдательных исследованиях, демонстрирует 3-летнюю общую выживаемость на уровне 22%, при этом не сообщается о случаях смерти среди пациентов, переживших > 7 лет (17%) (рис. 4) [18].

Рисунок 4. Выживаемость больных метастатической меланомой до и после появления ипилимумаба [18, 30]



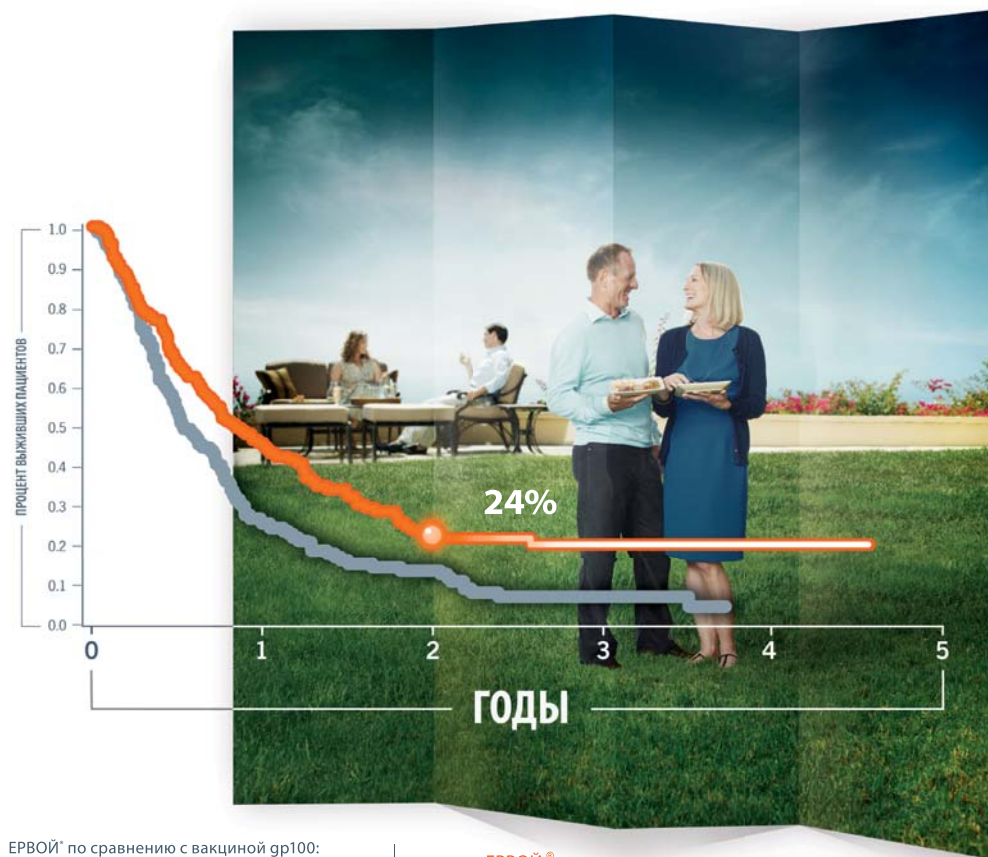
В настоящее время в мире для лечения больных метастатической или нерезектабельной меланомой имеется большое количество разнообразных лечебных опций. Выбор тактики лечения основывается на клиническом состоянии пациента, распространенности заболевания, наличии или отсутствии активирующих мутаций в генах BRAF, KIT.

В Российской Федерации в настоящий момент не имеют регистрации несколько чрезвычайно эффективных лекарственных препаратов из области иммуноонкологии – ингибиторов PD1 (ниволумаб, пембролизумаб), потому отечественные онкологи лишены возможности выстраивать тактику лечения с учетом возможностей этих препаратов, а российские пациенты лишены возможности получать преимущества от такого лечения.

Тем не менее в мае 2016 г. первый иммуноонкологический препарат современного поколения ипилимумаб получил регистрацию. При его назначении следует помнить, что препарат имеет ряд особенностей, связанных с механизмом действия.

- Эффект развивается вне зависимости от наличия или отсутствия мутаций в гене BRAF.
- Не существует биомаркеров, которые могли бы предсказывать эффект.
- Исследования показывают, что препарат работает тем лучше, чем лучше общее состояние пациента, меньше распространенность заболевания, а уровень ЛДГ находится в норме; тем не менее эффект может развиваться и у пациентов с плохим прогнозом.
- Как правило, противоопухолевый эффект развивается достаточно медленно, первую оценку эффекта рекомендуют делать после окончания курса лечения, который составляет максимум 4 введения в дозе 3 мг/кг с интервалом 21 день.

Доказанная долговременная выживаемость – новый уровень эффективности терапии у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой, ранее получавших лечение



Почти удвоение одно- и двухлетней выживаемости¹

46%
ОДНОЛЕТНЯЯ
выживаемость¹

24%
ДВУХЛЕТНЯЯ
выживаемость¹

ЕРВОЙ® по сравнению с вакциной gp100:
HR (соотношение рисков) = 0.66
(95% CI (доверительный интервал): 0.51, 0.87),
P=0.0026^{2,а}

— ЕРВОЙ®
— gp100

^а Без поправки на множественное сравнение.

¹ ЕРВОЙ® инструкция по применению.

² Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.

Первый и единственный иммуно-онкологический препарат в России, достоверно обеспечивающий долговременную выживаемость: практически удвоение одно- и двухлетней общей выживаемости

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЕРВОЙ® (YERVOY®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003609. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ЕРВОЙ® (YERVOY®). МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ипилимумаб (ipilimumab). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для инфузий. СОСТАВ: 1 флакон с раствором для инфузий содержит: активное вещество: ипилимумаб 53,5 мг или 213,0 мг, вспомогательные вещества: трометамол гидрохлорид 33,7 мг или 134,3 мг; натрия хлорид 62,6 мг или 249,0 мг; маннитол 107,0 мг или 426,0 мг; пентетовая кислота 0,42 мг или 1,67 мг; полисорбат 80 1,07 мг или 4,26 мг; натрия гидроксида и хлористоводородная кислота – q.s. до pH 7,0; вода для инъекций – q.s. до 10,7 мл или до 42,6 мл. **ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. Код АТХ: L01XC11. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** неоперабельная или метастатическая меланнома у взрослых пациентов при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** - Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. - Детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. - Беременность и период грудного вскармливания. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Исследований применения препарата ЕРВОЙ® у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата. Иммуноглобулин G1 может проникать через плацентарный барьер; последствия применения препарата на развитие плода не изучены. Применение препарата ЕРВОЙ® при беременности противопоказано. Во время лечения у женщин детородного периода рекомендуется применение контрацепции. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата ЕРВОЙ® взрослым составляет 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, вводимой каждые 3 недели. Курс лечения – 4 введения. При переносимости пациент должен получить полный курс лечения (4 дозы) независимо от появления новых очагов повреждения или роста существующих очагов. Оценка состояния опухоли проводится после окончания полного курса терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** В клинических исследованиях с введением различных доз у пациентов с различными типами опухолей препарат ЕРВОЙ® применяли более чем 10000 пациентов. При применении препарата ЕРВОЙ® чаще всего отмечаются побочные реакции, обусловленные повышением активности иммунной системы. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, удается устранить при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. Наиболее частыми нежелательными реакциями, выявленными более чем у 10 % пациентов в клинических исследованиях препарата ЕРВОЙ®, были диарея, сыпь, зуд, утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита и абдоминальные боли. В большинстве случаев побочные реакции были выражены от легкой до средней (степень 1 и 2). Терапия была прекращена из-за побочных реакций у 10 % пациентов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** Максимальная переносимая доза препарата ЕРВОЙ® не установлена. В клинических исследованиях использовались дозы препарата до 20 мг/кг включительно; при введении этой дозы очевидных токсических эффектов препарата не было выявлено. При передозировке лечение должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Препарат ЕРВОЙ® может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Побочные реакции, обусловленные воздействием на иммунную систему, могут затрывать желудочно-кишечный тракт, печень, кожу, нервную систему, органы эндокринной системы и другие системы органов. Они могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими и развиваться обычно во время терапии, однако отмечены также случаи их появления спустя месяцы после введения последней дозы препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Раствор для инфузий 5 мг/мл. По 10 мл или 40 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренный бутылочной пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** Отпускают по рецепту. **ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА В РФ:** 000 «Бристол-Майерс сквибб», 105064, г. Москва, Земляной вал, д.9. Тел. (495)755-92-67, факс (495)755-92-62.

Для получения подробной информации скопировать полную инструкцию по применению.



Bristol-Myers Squibb

■ Несмотря на то что частота полных ответов на лечение составляет 0,6%, общая выживаемость больных со стабилизацией или частичным ответом на лечение может составлять более 7 лет.

■ Наиболее частыми побочными реакциями при применении ипилимумаба являются сыпь, диарея (колиты), поражение желез внутренней секреции, гепатиты, меха-

низм которых носит иммунный характер. Данные явления обычно проходят самостоятельно, но иногда могут быть жизнеугрожающими и требуют интенсивного лечения в условиях специализированных стационаров. Разработаны подробные алгоритмы по выявлению и купированию данных нежелательных явлений.



ЛИТЕРАТУРА

- Coley WB. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus). *Proc R Soc Med*, 1910, 3(Surg Sect): 1-48.
- Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res*, 1970, 13: 1-27.
- Tirelli U, Carbone A, Monfardini S, Lazzarin A, Alessi E, Pileri S. Malignant tumors in patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 580 cases. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1989, 7(10): 1582-1583.
- Varan A, Buyukpamukcu M, Ersoy F, Sanal O, Akyuz C, Kutluk T, Yalcin B. Malignant solid tumors associated with congenital immunodeficiency disorders. *Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 21(5): 441-451.
- Nagorsen D, Scheibenbogen C, Marincola FM, Letsch A, Keilholz U. Natural T cell immunity against cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2003, 9(12): 4296-4303.
- Clemente CG, Mihm MC, Jr., Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer*, 1996, 77(7): 1303-1310.
- Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Преодоление иммунной толерантности как способ лечения злокачественных опухолей: новые перспективы. *Современная онкология*, 2014, 16(1): 42-47; Samoilenko I.V., Kharkevich G.Y., Demidov L.V. Overcoming of immune tolerance as a method to treat malignant tumours: new prospects. *Sovremennaya Onkologia*, 2014, 16(1): 42-47.
- Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, Carter SL, Stewart C, Mermel CH, Roberts SA et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*, 2013, 499(7457): 214-218.
- Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2013, 19(19): 5300-5309.
- van Wijk F, Nierkens S, de Jong W, Wehrens EJ, Boon L, van Kooten P, Knippels LM, Pieters R. The CD28/CTLA-4-B7 signaling pathway is involved in both allergic sensitization and tolerance induction to orally administered peanut proteins. *J Immunol*, 2007, 178(11): 6894-6900.
- Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltsis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *The New England journal of medicine*, 2006, 355(10): 1018-1028.
- Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Ellassaiss-Schaap J, Beeram M, Drengler R, Chen C, Smith L, Espino G et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2015, 21(19): 4286-4293.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*, 2010, 363(8): 711-723.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2009, 15(23): 7412-7420.
- McDermott D, Haanen J, Chen TT, Lorigan P, O'Day S, Investigators MDX. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2013, 24(10): 2694-2698.
- Maio M. Survival analysis with 5 years of follow up in phase III study of ipilimumab and dacarbazine in metastatic melanoma: ESMO oral presentation 3704. *Eur J Cancer*, 2013.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2015, 33(17): 1889-1894.
- Sherrill B, Wang J, Kotapati S, Chin K. Q-TWIST analysis comparing ipilimumab/dacarbazine vs placebo/dacarbazine for patients with stage III/IV melanoma. *Br J Cancer* 2013, 109(1):8-13.
- Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Применение блокатора рецепторов CTLA4 в лечении больных метастатической меланомой. *PMJ*, 2015, 21(1): 4-9; Samoilenko I.V., Kharkevich G.Y., Demidov L.V. Application of CTLA4 receptor blockers in therapy of metastatic melanoma patients. *RMZ*, 2015, 21(1): 4-9.
- Gilardi L, Colandrea M, Vassallo S, Travaini LL, Paganelli G. Ipilimumab-Induced Immuno-mediated Adverse Events: Possible Pitfalls in 18F-FDG PET/CT Interpretation. *Clinical nuclear medicine*, 2013.
- Diem S, Kasenda B, Martin-Liberal J, Lee A, Chauhan D, Gore M, Larkin J. Prognostic score for patients with advanced melanoma treated with ipilimumab. *Eur J Cancer*, 2015, 51(18): 2785-2791.
- Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbe C, Hodi FS, Investigators MDX. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*, 2013, 119(9): 1675-1682.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*, 2015, 373(1): 23-34.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*, 2015, 372(26): 2521-2532.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao C, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M et al. Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016, 34(suppl; abstr 9505).
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M et al. Efficacy and safety results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015, 33(suppl; abstr LBA1).
- Atkins MB, Choueiri TK, Hodi FS, Thompson JA, Hwu W-J, McDermott DF, Brookes M, Tosolini A, Ebbinghaus S, Yang Z et al. Pembrolizumab (MK-3475) plus low-dose ipilimumab (IPI) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) or renal cell carcinoma (RCC): Data from the KEYNOTE-029 phase 1 study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015, 33(suppl; abstr 3009).
- Weber JS, Gibney G, Sullivan R, Sosman JA, Slingluff CL, Jr., Lawrence DP, Logan TF, Schuchter LM, Nair S, Fecher L et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2016, 17(7): 943-955.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001, 19(16): 3622-3634.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В СОЧЕТАНИИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП) являются наиболее распространенными состояниями в клинической практике. ХСН и ФП часто сочетаются друг с другом. Количество пациентов с ХСН и ФП неуклонно растет с каждым годом. До настоящего времени ряд вопросов, касающихся тактики антикоагулянтной терапии этой группы пациентов, остается нерешенным. В данном обзоре представлены данные об уровне соблюдения клинических рекомендаций, распространенности длительной антикоагулянтной терапии у данной группы больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, эпидемиология, антикоагулянтная терапия.

Y.F. OSMOLOVSKAYA, PhD in medicine, N.V. ROMANOVA, I.V. ZHIROV, MD, S.N. TERESCHENKO, MD, Prof.
Russian Cardiology Research and Production Complex, Russian Ministry of Health
EPIDEMIOLOGY AND MANAGEMENT OF HEART FAILURE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION.

Heart failure and atrial fibrillation are the most common cardiovascular conditions in clinical practice and frequently coexist. The number of patients with heart failure and atrial fibrillation is increasing every year. Nowadays the question of anticoagulant therapy for this category of patients is being discussed. In our review we summarized data on the guideline adherence and prevalence of long-term anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure.

Keywords: heart failure, atrial fibrillation, epidemiology, anticoagulation therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой общественного здравоохранения. Несмотря на успехи в области изучения патогенеза, клиники и лечения, прогноз больных ХСН остается неблагоприятным. Согласно результатам Фрамингемского исследования, распространенность ХСН в популяции составляет 0,8% среди возрастной группы 50–59 лет и увеличивается в группе 80–89 лет до 6,6 и 7,9% для мужчин и женщин соответственно [1]. После постановки диагноза ХСН 5- и 10-летняя выживаемость пациентов составляет 50 и 10% соответственно [2–4]. Эпидемиологические исследования ЭПОХА-ХСН (8 регионов РФ, 19 500 респондентов) и ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ), проведенные в нашей стране, показывают, что ХСН I–IV ФК наблюдается у 7% населения (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек), а распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% (2,4 млн человек) [5, 6]. Наиболее частыми причинами развития ХСН в РФ являются АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев) [7].

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма сердца. Во всем мире более 33 млн человек страдает ФП, и ежегодно данный вид аритмии развивается более чем у 5 млн. [8]. Результаты

Фрамингемского исследования показывают, что риск развития ФП у лиц старше 40 лет составляет 26% для мужчин и 23% для женщин [9]. Развитие ФП не только ухудшает качество жизни, но и оказывает влияние на прогноз. Смертность в течение 10 лет среди пациентов с ФП составляет 61 и 58% для мужчин и женщин по сравнению с 30 и 21% для мужчин и женщин без ФП [10]. ХСН и ФП часто сочетаются друг с другом, оказывая аддитивное отрицательное воздействие на прогноз пациента [11]. В крупных рандомизированных исследованиях по ХСН выявлено, что распространенность ФП возрастает параллельно утяжелению функционального класса ХСН от 10% у больных с I–II ФК по NYHA до 50% у пациентов с IV ФК [12, 13]. С другой стороны, в исследованиях по ФП частота встречаемости ХСН варьирует от 21 до 68% [14]. Среди популяции больных Фрамингемского исследования почти у 1 500 лиц старше 50 лет за период наблюдения было отмечено развитие ХСН, ФП или ХСН в сочетании с ФП. Среди пациентов, у которых наблюдалось развитие и ХСН, и ФП, у 38% первоначально развилась ФП, для 41% больных первичным было развитие ХСН и у 21% больных оба состояния были диагностированы одновременно. После установления диагноза ФП частота развития ХСН составляла 3,3% в год, а частота развития ФП у больных с ХСН – 5,4% в год. У пациентов с ХСН развитие ФП удваивало смертность, а у пациентов с ФП развитие ХСН увеличило смертность в три раза [11].

Высокую распространенность ХСН в сочетании с ФП частично можно объяснить наличием общих факторов риска, таких как пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, ожирение, клапанные пороки и ИБС [15–18]. Патолофизиологические основы причинно-следственной связи между ХСН и ФП до настоящего времени полностью не определены. Развитие одного состояния может провоцировать развитие другого: так, при ФП снижение сердечного выброса вследствие потери вклада систолы предсердий и уменьшения времени диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) приводит к развитию ХСН [19, 20]. Напротив, ХСН может выступать в качестве причины ФП. Увеличение давления наполнения ЛЖ, митральная регургитация ведут к дилатации и фиброзу предсердий, что является субстратом для их электрической нестабильности [19].

В подавляющем большинстве случаев пациенты с ХСН в сочетании с ФП составляли лишь небольшую часть выборки в проспективных рандомизированных клинических исследованиях [21]. Таким образом, основным источником информации о клинических характеристиках, особенностях медикаментозной терапии, исходах и уровне внедрения в клиническую практику международных рекомендаций по лечению ХСН в сочетании с ФП являются популяционные исследования.

Данные регистров показывают, что пациенты с ХСН и ФП существенно отличаются от больных ХСН и синусовым ритмом по демографическим характеристикам, распространенности факторов риска и сопутствующих заболеваний. В крупных европейских регистрах среди больных, госпитализированных по поводу ХСН, распространенность ФП составила 42% в популяции Euro Heart Failure Survey (EHFS) [22], 38% – в Euro Heart Failure Survey II, куда включались пациенты с острой сердечной недостаточностью [23], и 35% – в популяции Euro Observational Research Programm [24]. Распространенность ФП среди амбулаторных пациентов с ХСН, как правило, ниже: 22,7% – в итальянском IN-CHF (Italian Network on Congestive Heart Failure) [25], 25% – в европейском IMPROVEMENT-HF (Improvement programme on evaluation and management of heart failure) [26], 30,8% – в американском регистре IMPROVE-HF (Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting) [27] и 37% – в японском JCARE-GENERAL (Japanese cardiac registry of heart failure in general practice) [28]. Пациенты с ХСН в сочетании с ФП чаще были пожилого возраста и женского пола. Больные отличались меньшей распространенностью гиперхолестеринемии, ИБС, перенесенного инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации, чаще имели сохранную систолическую функцию ЛЖ. Кроме того, пациенты с ФП чаще страдали клапанными патологиями, а также сопутствующими несердечными заболеваниями, такими как инсульт, хронические заболевания легких, анемия, ХПН и заболевания щитовидной железы. Больные ХСН и ФП с сохранной фракцией выброса ЛЖ были старше, чаще женского пола и в большинстве случаев имели продолжительный анамнез АГ. Напротив, пациенты со сниженной

фракцией выброса ЛЖ чаще страдали клапанными патологиями [29–32]. Оценка медикаментозной терапии ХСН в сочетании с ФП показала, что больным чаще назначались диуретики (включая спиронолактон), дигоксин, амиодарон, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонисты витамина К [33–36]. Во многих исследованиях обращала на себя внимание низкая распространенность терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторами (БАБ) [31, 34]. Данная особенность в большей степени прослеживалась у женщин и пожилых пациентов [23, 26, 27, 36, 37].

Популяцию больных ХСН в сочетании с ФП отличает низкое качество жизни и крайне неблагоприятный прогноз. Данные об уровне соблюдения клинических рекомендаций, распространенности длительной антикоагулянтной терапии (АКТ) у данной группы больных в нашей стране ограничены. В связи с этим созрела необходимость проведения Российского регистра больных по проблеме ХСН и ФП. На базе ФГБУ РКНПК в 2015 г. инициирован первый Российский регистр по проблеме ХСН и ФП [38].

ФП является наиболее распространенной аритмией у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и сниженной фракцией выброса ЛЖ. ФП встречается приблизительно у трети пациентов с ХСН, хотя распространенность варьирует в зависимости от тяжести ХСН [39]. Пациентов с ХСН и ФП характеризует более старший возраст, преобладание лиц женского пола, среди них меньше встречается ИБС и в большей степени распространены клапанные болезни сердца и сопутствующие несердечные заболевания по сравнению с пациентами с ХСН и синусовым ритмом [34]. Развитие ФП повышает риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО), особенно инсульта, и может привести к усилению симптомов и утяжелению течения ХСН. Прогноз больных ХСН в сочетании с ФП хуже, чем у больных с синусовым ритмом, хотя это во многом объясняется пожилым возрастом больных и тяжестью ХСН [40, 41].

В регистре EORP-AF EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation однолетняя смертность больных с ХСН и ФП была достоверно выше, чем у больных без ХСН (10,0 против 3,0%, $p < 0,0001$). В то же время достоверных различий по уровню общей смертности между больными ХСН со сниженной и сохраненной фракцией выброса ЛЖ получено не было (13,1 против 9,7%, $p = 0,113$) [43].

Риск ишемического инсульта при неклапанной ФП в пять раз выше, чем при синусовом ритме, а развитие СН у пациента с ФП увеличивает риск инсульта еще на 40%. При этом при ХСН риск инсульта увеличивается независимо от фракции выброса ЛЖ [43]. Длительная АКТ пока остается единственной доказанной возможностью влияния на прогноз в данной популяции больных. Следует отметить, что пациенты с ХСН в сочетании с ФП отличаются высоким риском ТЭО, однако частота назначения АКТ оставляет желать лучшего. Полученные данные многоцентровых регистров по проблеме ФП, таких как Euro Heart Survey AF [31] и GARFIELD (The Global Anticoagulant Registry in the FIELD), говорят о низкой распро-

страненности длительной АКТ. В регистре GARFIELD 38% больных с риском ТЭО по шкале CHADS₂ ≥ 2 не получали антикоагулянты, в то время как 42,5% пациентам низкого риска (CHADS₂ = 0) проводилась АКТ [44]. В многоцентровом регистре EORP-AF [42] распространенность длительной АКТ была несколько выше – около 80%, однако 33% больных с риском по шкале CHA₂DS₂VASc 9 баллов вообще не получали АКТ, в то время как 66,7% пациентам с риском ТЭО 0 баллов АКТ проводилась.

Более 60 лет варфарин был единственным эффективным доступным пероральным антикоагулянтом. Эффективность терапии варфарином имеет большую доказательную базу, однако его применение сопряжено с определенными трудностями. Прежде всего, метаболизм и эффективность препарата зависят от функции печени, генетического полиморфизма, потребления алкоголя и богатых витамином К продуктов питания. Недостатками варфарина является узкое терапевтическое окно, медленное начало действия, требующее 3–6 дней для достижения терапевтического уровня, необходимость частого контроля МНО, соблюдение диеты. Условием безопасного и эффективного применения варфарина является поддержание МНО в терапевтических пределах, что, к сожалению, не всегда возможно по тем или иным причинам. На фоне приема варфарина для эффективной профилактики ТЭО необходимо поддерживать МНО в терапевтических пределах более 70% времени. Само по себе наличие ХСН у пациента ассоциируется с недостаточным временем нахождения МНО в терапевтических пределах [45], что, безусловно, сказывается на эффективности варфарина у пациентов с ХСН в сочетании с ФП. Таким образом, вопрос о выборе оптимальной антикоагулянтной терапии для пациентов ХСН и ФП остается открытым.

Q. Xiong и соавт. провели метаанализ исследований по применению НОАК при ФП, целью которого было определение эффективности и безопасности НОАК у пациентов с ХСН в сочетании с ФП. В анализ вошли 19 122 и 13 390 пациентов ХСН и ФП, принимавших НОАК и варфарин соответственно. По результатам метаанализа высокодозовые схемы применения НОАК снижали риск развития инсульта и системных эмболий на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,98), эффективность схем с низкими дозами НОАК была сопоставима с варфарином (ОР 1,02, 95% ДИ 0,86–1,21). В отношении безопасности высокодозовые схемы применения НОАК показали снижение числа крупных кровотечений на 24% в сравнении с варфарином (ОР 0,76, 95% ДИ 0,67–0,86), что в основном было обусловлено эффектами апиксабана и эдоксабана. Применение низких доз НОАК снижало риск крупных кровотечений на 36% в сравнении с варфарином (ОР 0,64, 95% ДИ 0,38–1,07). Высокодозовые режимы применения НОАК ассоциировались с уменьшением риска интракраниальных кровотечений на 57% в сравнении с варфарином (ОР 0,43, 95% ДИ 0,30–0,61) и снижением общего числа кровотечений на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,69–1,04), главным образом за счет эффектов апиксабана и дабигатрана. Эффективность и безопасность НОАК не зависела от наличия или отсутствия ХСН [46].

Апиксабан является единственным пероральным антикоагулянтом, доказавшим большую эффективность по сравнению с варфарином в отношении инсульта/системных эмболий, геморрагических осложнений и общей смертности. Апиксабан снижал риск инсульта/системной эмболии на 21% ($p = 0,01$), риск крупных кровотечений на 31% ($p < 0,001$) и риск смерти – на 11% ($p = 0,047$) [47].

J. McMurray и соавт. провели субанализ исследования ARISTOTLE по применению апиксабана и варфарина у пациентов с ФП и с систолической дисфункцией ЛЖ (СДЛЖ) и СН [48]. Было показано, что у пациентов с СДЛЖ (с или без симптомов СН) риск инсульта/системной эмболии и смерти выше, чем при наличии только СН без СДЛЖ. У этих же пациентов с высоким риском тромбозэмболических осложнений применение апиксабана привело к статистически значимому снижению риска инсульта/системной эмболии по сравнению с варфарином (0,99 vs 1,80; ОР 0,55 95% ДИ 0,34–0,91). Оценка безопасности антикоагулянтной терапии в данном субанализе согласуется с общими результатами исследования. Таким образом, апиксабан может представлять эффективную, безопасную и более удобную альтернативу варфарину у таких пациентов. Согласно рекомендациям по ХСН Европейского общества кардиологов от 2016 г., НОАК более предпочтительны для пациентов ХСН в сочетании с ФП в связи с меньшим риском геморрагических осложнений, главным образом внутримозговых геморрагий [49].

У пациентов ХСН в сочетании с ФП нет доказательств о преимуществах стратегии контроля ритма над контролем ЧСС. Имеющиеся данные рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что нет существенной разницы в уровне сердечно-сосудистой смертности, общей смертности или ухудшении ХСН между двумя стратегиями у пациентов с ФП и ХСН, что в основном связано с неблагоприятными эффектами антиаритмических препаратов на выживаемость [50, 51]. Оптимальная ЧСС в покое у пациентов с ФП и ХСН не определена и находится в пределах от 60–100 ударов в минуту [52]. Согласно современным рекомендациям, БАБ являются препаратами первой линии для контроля ЧСС, несмотря на отсутствие влияния на прогноз [53]. К настоящему времени получены данные двух метаанализов по применению БАБ у пациентов систолической ХСН и ФП, которые показали отсутствие влияния терапии БАБ на прогноз в данной группе. По данным метаанализа M. Rienstra и соавт. ($n = 8,680$), у пациентов с ФП и ХСН терапия БАБ не снижала смертность (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,66–1,13, $p = 0,28$), в то время как лечение БАБ приводило к достоверному снижению смертности в группе пациентов с синусовым ритмом (ОШ 0,63, 95% ДИ 0,54–0,73, $p < 0,0001$) с достоверным значением $p < 0,001$ для взаимодействия в зависимости от базового ритма [54]. Подобные результаты были получены в метаанализе D. Kotecha и соавт. ($n = 18 254$). Терапия БАБ достоверно снижала смертность пациентов с синусовым ритмом (ОР 0,73 ДИ 0,67–0,80, $p < 0,001$), а у пациентов с ФП и ХСН данная закономер-

ность не наблюдалась (ОР 0,97, 0,83–1,14; $p = 0,73$), при этом значение p для наличия взаимодействия между этими параметрами было достоверным ($p = 0,002$) [56]. Независимо от пола, возраста, тяжести ХСН, уровня ЧСС и базовой медикаментозной терапии прием БАБ не оказывал эффекта на прогноз больных ХСН в сочетании с ФП. Отсутствие эффекта от приема БАБ у пациентов с ХСН и ФП можно объяснить следующими причинами: во-первых, точкой приложения БАБ при синусовом ритме является синусовый узел, а при ФП атриовентрикулярный узел. Во-вторых, для пациентов с постоянной формой ФП строгий контроль ритма не имел преимуществ над менее строгим [56]. В-третьих, для поддержания адекватного сердечного выброса пациенту с ФП необходима большая частота желудочковых сокращений, особенно при ХСН [57]. При недостаточном контроле ЧСС на фоне приема БАБ препаратом второй линии является дигоксин. Рандомизированных исследований по применению дигоксина у больных ХСН в сочетании с ФП нет. На сегодняшний день имеются данные двух субанализов исследования AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) с противоположными результатами. Первый субанализ [58] показал, что применение дигоксина увеличивает смертность на 41% (ОР: 1,41; 95% ДИ: 1,19–1,67, $p < 0,001$). Однако данные последнего субанализа говорят в пользу того, что увеличения смертности при применении дигоксина нет [59]. Отрицательный результат первого субанализа, вероятнее всего, объясняется тем, что дигоксин чаще назначался более тяжелым

пациентам при ухудшении их клинического состояния. Следовательно, увеличение смертности было обусловлено не применением дигоксина, а неблагоприятным прогнозом тяжелых пациентов, которым он назначался [60].

Таким образом, можно заключить, что популяцию больных ХСН в сочетании с ФП отличает низкое качество жизни и крайне неблагоприятный прогноз, прежде всего, это связано с высоким риском ТЭО [61]. Учитывая тот факт, что количество больных с ХСН и ФП неуклонно растет с каждым годом, вопросы оптимальной антикоагулянтной терапии и тактики ведения этой группы пациентов становятся крайне актуальными и требуют к себе повышенного внимания специалистов всего мира. Данные о ведении таких пациентов в реальной клинической практике, соблюдении клинических рекомендаций, распространенности длительной антикоагулянтной терапии в Российской Федерации ограничены. Для решения данной проблемы в 2015 г. инициирован первый Российский регистр по проблеме хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий (РИФ-ХСН, зарегистрирован на www.clinicaltrials.gov – NCT 02790801) (координаторы – профессора С.П. Голицына, С.Н. Терещенко). В этом регистре принимают участие 38 медицинских центров из различных субъектов Российской Федерации, включено 1 000 пациентов ХСН в сочетании с ФП. Ожидаемые к концу 2016 г. результаты помогут выработать наиболее рациональную лечебно-диагностическую стратегию и в конечном итоге улучшить клинические исходы данной когорты больных. 

ЛИТЕРАТУРА

- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22: 6A-13A.
- MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJ. Evidence of improving prognosis in heart failure: Trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*, 2000, 102: 1126-1131.
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Buijze MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: The rotterdam study. *Eur Heart J*, 2001, 22: 1318-1327.
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: A population based study. *Heart*, 2000, 83: 505-510.
- Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2004, 5 (1): 4-7. / Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareyev V.Y. et al. Patients with chronic heart failure in the Russian outpatient practice: group, diagnostic and treatment specifics (based on EPOCH OF CHF study). *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2004, 5 (1): 4-7.
- Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2006, 7(1): 112-115. / Ageev F.T., Belenkov Y.N., Fomin I.V. et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from the EPOCH OF CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost*, 2006, 7(1): 112-115.
- Фомин И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? *Сердце*, 2007, 6(3): 1-6. / Fomin I.V. Arterial hypertension in the Russian Federation: the last 10 years. What's next? *Serdtshe*, 2007, 6(3): 1-6.
- Chugh S, Havmoeller R, Narayanan K. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*, 2014, 129: 837-47.
- Lloyd-Jones D, Wang T, Leip E. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004, 110: 1042-6.
- Benjamin E, Wolf P, D'Agostino R, Silbershatz H, Kannel W, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1998, 98: 946-52.
- Wang T, Larson M, Levy D. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003, 107: 2920-5.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*, 1992, 327: 685-691.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 1987, 316: 1429-1435.
- Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML & Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis*, 2013, 2013: 640-723.
- Maisel W, Stevenson L. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, 2003 91(6A): 2D-8D.
- Savelieva I, John Camm A. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace*, 2004, 5: S5-S19.
- Heist E, Ruskin J. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms and treatment. *Prog Cardiovasc Dis*, 2006, 48: 256-269.
- Anter E, Jessup M, Callans D. Atrial fibrillation and heart failure. Treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*, 2009, 119: 2516-2525.
- Sanoski C. Prevalence, pathogenesis, and impact of atrial fibrillation. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67: S11-S16.
- Potpara T, Stankovic G, Beleslin B. A12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: The Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest*, 2012, 141: 339-347.
- Badano L, Di Lenarda A, Bellotti P. Patients with chronic heart failure encountered in daily clinical practice are different from the "typical" patient enrolled in therapeutic trials. *Ital Heart J*, 2003 4: 84-91.

22. Cleland J, Swedberg K, Follath F. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J*, 2003, 24: 442-463.
23. Nieminen M, Brutsaert D, Dickstein K. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*, 2006, 27: 2725-2736.
24. Maggioni A, Dahlström U, Filippatos G. EURObservational Research Programme: the heart failure pilot survey. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12: 1076-1084.
25. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L. IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J*, 2002, 143: 45-55.
26. Muntwyler J, Cohen-Solal A, Freemantle N. Relation of sex, age and concomitant diseases to drug prescription for heart failure in primary care in Europe. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6: 663-668.
27. Yancy C, Fonarow G, Albert N. Adherence to guideline-recommended adjunctive heart failure therapies among outpatient cardiology practices (findings from IMPROVE HF). *Am J Cardiol*, 2010, 105: 255-260.
28. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S. Characteristics and outcomes of patient with heart failure in general practices and hospitals – Japanese cardiac registry of heart failure in general practice (JCARE-GENERAL). *Circ J*, 2007, 71: 449-454.
29. Lenzen M, Scholte op Reimer W, Boersma E. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*, 2004, 25: 1214-20.
30. Yancy C, Lopatin M, Stevenson L, De Marco T, Fonarow G. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 76-84.
31. Nieuwlaar R, Eurlings L, Cleland J, Cobbe S, Vardas P, Capucci A, López-Sendón J, Meeder J, Pinto Y, Crijns H. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009 May 5, 53(18): 1690-8.
32. De Ferrari G, Klersy C, Ferrero P. Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9: 502-509.
33. Hamaguchi S, Yokoshiki H, Kinugawa S. Effects of atrial fibrillation on longterm outcomes in patients hospitalized for heart failure in Japan – a report from the Japanese Cardiac Registry of heart failure in cardiology (JCARE-CARD). *Circ J*, 2009, 73: 2084-2090.
34. Rewiuk K, Wizner B, Fedyk-Lukasik M, Zdrojewski T, Opolski G, Dubiel J, Gąsowski J, Grodzicki T. Epidemiology and management of coexisting heart failure and atrial fibrillation in an outpatient setting. *Pol Arch Med Wewn*, 2011 Nov, 121(11): 392-9.
35. Ceia F, Fonseca C, Mota T. Aetiology, comorbidity and drug therapy of chronic heart failure in the real world: the EPICA substudy. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6: 801-806.
36. Baldasseroni S, Orso F, Fabbri G. Age-dependent prognostic significance of atrial fibrillation on outpatients with chronic heart failure: data from the Italian Network on Congestive Heart Failure Registry. *Cardiology*, 2010, 116: 79-88.
37. Sturm H, Haaijer-Ruskamp F, Veeger N. The relevance of comorbidities for heart failure treatment in primary care: a European survey. *Eur Heart J*, 2006, 8: 31-37.
38. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В., Осмоловская Ю.Ф., Голицын С.П. Первый Российский Регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*, 2015, 11(6): 577-581. / Tereschenko S.N., Zhiron I.V., Romanova N.V., Osmolovskaya Y.F., Golitsyn S.P. The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2015, 11(6): 577-581.
39. Lau YC, Lane DA, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure: a bad combination. *Am J Cardiol*, 2014, 113: 1196-1197.
40. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET. *Eur Heart J*, 2005, 26: 1303-1308.
41. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation*, 2006, 114: 18-25.
42. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Laura Vitali-Serdoz, Gheorghe-Andrei Dan, ZbigniewKalarus, Harry J.G.M. Crijns, Mario M. Oliveira, Luigi Tavazzi, Aldo P. Maggioni. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *European Journal of Heart Failure*, 2015, 17: 570-582.
43. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail*, 2014, 7: 123-30.
44. Kakkar A, Mueller I, Bassand J, Fitzmaurice D, Goldhaber S, Goto S et al. GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*, 2013 May 21, 8(5): e63479.
45. Nelson WW, Choi JC, Vanderpoel J, Damaraju CV, Wildgoose P, Fields LE, Schein JR. Impact of comorbidities and patient characteristics on international normalized ratio control over time in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2013, 112: 509-512.
46. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail*, 2015 Nov, 17(11): 1192-200.
47. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011 Sep 15, 365(11): 981-92.
48. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, Gersh BJ, van Diepen S, Amerena J et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail*? 2013 May, 6(3): 451-60.
49. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016 May 20.
50. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*, 2004, 109: 1509-13.
51. Ionescu-Iltu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 997-1004.
52. Li S-J, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M, Fu M. Prognostic significance of resting heart rate and use of β -blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*, 2015, 8: 871-879.
53. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Eur J Heart Fail*, 2015 Sep, 17: 848-874.
54. Rienstra M, Damman K, Mulder B. Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation. A Meta-Analysis. *JCHF*, 2013, 1(1): 21-28.
55. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman D, Manzano L. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*, 2014, S0140-6736(14): 61373-8.
56. Van Gelder I, Groeneweld H, Crijns H. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1363-73.
57. Daoud E, Weiss R, Bahu M. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*, 1996, 78: 1433-6.
58. Whitbeck M, Charnigo R, Khairy P, Ziada K, Bailey A, Zegarra M et al. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*, 2013, 34(20): 1481-8.
59. Køber L, Swedberg K, McMurray J, Pfeffer M, Velazquez E, Diaz R et al. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: a major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8: 591-598.
60. Gheorgiade M, Fonarow G, van Veldhuisen D. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J*, 2013, 34(20): 1489-97.
61. Жиров И.В., Романова Н.В., Терещенко С.Н., Осмоловская Ю.Ф. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*, 2015, 3: 91-96. / Zhiron I.V., Romanova N.V., Tereschenko S.N., Osmolovskaya Y.F. Epidemiology and characteristics of therapy of chronic heart failure in combination with atrial fibrillation. *Kardiologiya*, 2015, 3: 91-96.

АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ:

ПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ БЛОКАТОРОВ P2Y₁₂-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ТИКАГРЕЛОРА И КЛОПИДОГРЕЛА (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ PLATO)

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая сочетание ацетилсалициловой кислоты и одного из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, считается обязательным элементом лечения острого коронарного синдрома (ОКС) [1–5]. Расширение арсенала антитромбоцитарных средств с активным внедрением тикагрелора и празугрела привело к появлению вопросов у кардиологов, оказывающих помощь больным с острым коронарным синдромом. Несмотря на декларированное в рекомендациях приоритетное использование этих средств вместо клопидогрела, врачи практически ежедневно сталкиваются с необходимостью выбора оптимального блокатора P2Y₁₂, оценивая ожидаемые индивидуальные эффективность, геморрагическую безопасность и стоимость достаточно длительного лечения. Для врачей, практикующих на территории РФ, в отличие от врачей в других странах, проблема выбора блокатора P2Y₁₂ менее масштабна, т. к. выбирать приходится только между тикагрелором и клопидогрелом (празугрел в РФ не применяется).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антитромбоцитарные средства, блокаторы P2Y₁₂, тикагрелор, клопидогрел, исследование PLATO.

O.V. AVERKOV, MD, Filatov Municipal Clinical Hospital No.15, Moscow

ANTI-THROMBOCYTIC DRUGS FOR ACUTE CORONARY SYNDROME: DIRECT COMPARISON OF HEMORRHAGIC SAFETY THROMBOCYTE P2Y₁₂-RECEPTOR BLOCKERS TICAGRELOR AND CLOPIDOGREL (BASED ON PLATO STUDY RESULTS)

Double anti-platelet therapy (DAPT) comprising a combination of acetylsalicylic acid and one of the thrombocyte P2Y₁₂-receptor blockers is considered an obligatory element of the acute coronary syndrome (ACS) therapy [1–5]. Enlargement of the anti-platelet drugs range with active implementation of ticagrelor and prasugrel led to questions in cardiologists who render medical aid to acute coronary syndrome patients. Despite the priority use of these drugs declared in recommendations instead of clopidogrel doctors practically daily face a necessity to choose the optimal P2Y₁₂ blocking agent assessing the expected individual effectiveness, hemorrhagic safety and cost of the rather long-acting therapy. For doctors practicing in the territory of the RF as opposed to doctors in other countries the problem of the P2Y₁₂ blocking agent is less large-scale as they have to choose only between ticagrelor and clopidogrel (prasugrel is not applied in the RF).

Keywords: acute coronary syndrome, anti-platelet drugs, P2Y₁₂ blockers, ticagrelor, clopidogrel, PLATO study.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PLATO [6] КАК ОСНОВАНИЕ ДЛЯ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТИКАГРЕЛОРА

18 624 больных, госпитализированных с ОКС (с подъемами или без подъемов сегмента ST), используя двойной слепой метод и рандомизацию, были разделены на 2 группы. В одной из них применялось стандартное лечение, частью которого был клопидогрел (300 мг – нагрузочная доза для большинства больных, затем 75 мг/сут), в другой вместо клопидогрела использовался тикагрелор (180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг 2 р/сут). Длительность сравнения около 12 месяцев. Основная конечная точка при оценке эффективности включала смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт. В итоге исследования суммарная частота этих событий составила 9,8% у получавших тикагрелор и

11,7% у получавших клопидогрел (отношение рисков, 0,84; 95% ДИ [0,77 до 0,92; p < 0,001]). Отмечена статистически значимая разница по частоте ИМ (5,8% в группе тикагрелора против 6,9% в группе клопидогрела,

К настоящему времени общепризнано, что крупные кровотечения не только несут в себе непосредственную угрозу для жизни больных, но и могут существенно увеличивать риск развития ишемических событий и риск смерти от этих событий

p = 0,005) и смерти от сердечно-сосудистых причин (4,0% против 5,1%, p = 0,001). Наиболее весомой находкой исследования оказалась разница в частоте случаев смерти от всех причины (4,5%, в группе тикагре-

лора против 5,9% в группе клопидогрела; $p < 0,001$). Снижение общей смертности на 1,5% при снижении риска развития нефатального ИМ всего на 1,1% потребовало объяснений несоответствия между умеренным влиянием на суммарный риск ишемических событий, прежде всего ИМ, и существенным снижением смертности. Формальным объяснением считается удачная геморрагическая безопасность тикагрелора, т. к. при его использовании не отмечено статистически значимого увеличения риска крупных геморрагических событий (11,6% в группе тикагрелора и 11,2% в группе клопидогрела; $p = 0,43$). Примечательно, что частота крупных кровотечений в группе тикагрелора (11,6%) существенно превысила частоту ишемических событий, зарегистрированных в рамках главной конечной точки при оценке эффективности (9,8%). Рассуждения о том, что кровотечения, даже крупные, более безобидны, чем нефатальные ИМ, составившие большую часть ишемических событий в PLATO, очень сомнительны, учитывая, что в значительном числе случаев под диагностикой ИМ понималась регистрация события на уровне изменений содержания сердечных тропонинов крови. Подобные ИМ по своему клиническому значению несопоставимы с крупными кровотечениями.

ЗНАЧИМОСТЬ КРУПНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ОКС

К настоящему времени общепризнано, что крупные кровотечения не только несут в себе непосредственную угрозу для жизни больных, но и могут существенно увеличивать риск развития ишемических событий и риск смерти от этих событий [7–9]. Среди объяснений подобного влияния кровотечений на риск ишемических осложнений: вызванная кровопотерей артериальная гипотония с гипоперфузией сердца и мозга, переливание препаратов крови, вызывающее активацию системы гемостаза и, наконец, отмена антиагрегантов и антикоагулянтов с многократно возрастающей угрозой тромбоза. Мелкие кровотечения, приводя к отмене антитромботических средств, могут также негативно отразиться на конечной эффективности этих средств. Вполне ожидаемо, что по мере наращивания агрессивности антитромботической терапии, наряду со снижением риска ишемических событий, будет повышаться риск кровотечений. Схематично изменения этих рисков для разрешенных к применению при ОКС пероральных антитромботических средств представлены на *рисунке 1*.

ДЕТАЛИ СРАВНЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ТИКАГРЕЛОРА И КЛОПИДОГРЕЛА В ИССЛЕДОВАНИИ PLATO [10]

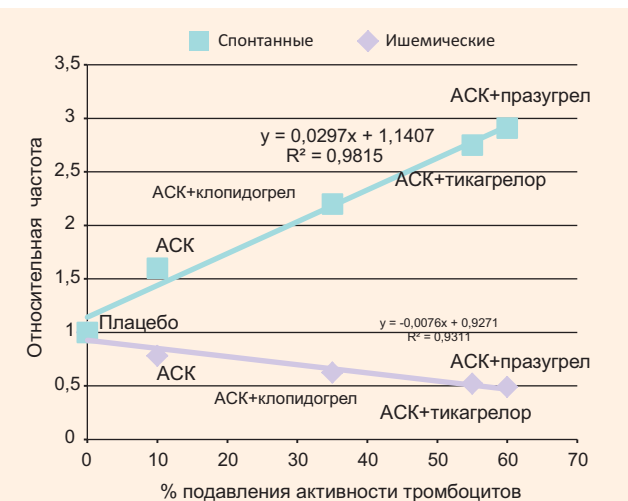
Формально частота всех крупных кровотечений в исследовании PLATO была близкой при использовании тикагрелора и клопидогрела. И это «равенство» по геморрагической безопасности, как сказано выше, является одним из объяснений преимущества тикагрелора на уровне общей смертности и главной конечной точки

исследования за счет его большего влияния на риск нефатальных ишемических событий. Учитывая общепризнанное большее подавление активности тромбоцитов при использовании тикагрелора, одинаковая геморрагическая безопасность его и клопидогрела вызывает

Вполне ожидаемо, что по мере наращивания агрессивности антитромботической терапии, наряду со снижением риска ишемических событий, будет повышаться риск кровотечений

серьезные сомнения [11, 12]. Дело в том, что важной особенностью учета и сравнения частоты крупных кровотечений в исследовании PLATO было включение в анализируемые кровотечения кровопотеря во время операций коронарного шунтирования (КШ). Для диагностики крупного кровотечения в этих случаях не требовалось клинических проявлений кровотечения, было достаточным переливания 4 и более доз эритроцитарной массы. Переливание подобных объемов крови в связи при КШ встречается очень часто и во многих учреждениях считается рутинным и не регистрируется как кровотечение. В итоге очень значительную долю крупных кровотечений в исследовании PLATO составили кровотечения, связанные с КШ (*рис. 2*). Как и ожидалось, исходя из заданных критериев, они встречались у абсолютного большинства больных, подвергнутых КШ (более 80% в каждой группе, различие между группами из-за высокой частоты оцениваемого события ожидаемо статистически незначимо). Объединение этих геморрагиче-

Рисунок 1. Изменения относительной частоты ишемических и спонтанных (не связанных с процедурами) геморрагических событий по мере подавления активности тромбоцитов с помощью АСК и различных вариантов двойной антитромботической терапии

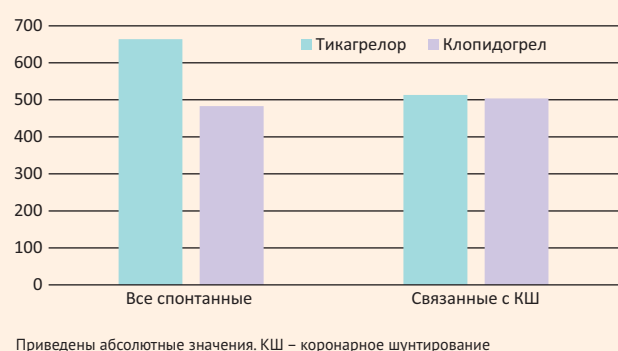


АСК – ацетилсалициловая кислота.

Расчеты на основании данных, представленных в Antithrombotic Trialists' Collaboration *BMJ*, 2002, 324: 71; Yusuf et al. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494; Wiviott et al. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001-2015; Wallentin et al. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1-13.

ских «событий» с настоящими крупными «спонтанными» (не связанными с КШ) кровотечениями в рамках главной конечной точки геморрагической безопасности позволило замаскировать весьма существенную разницу в традиционно анализируемых и сравниваемых геморрагических событиях (рис. 2). В итоге «кровотечения», случившиеся в подгруппе больных, подвергнутых АКШ (около 10% от общего числа больных исследования PLATO), обеспечили более половины всех крупных «кровотечений» в данном исследовании. Сравнение частоты оставшихся кровотечений заставляет скептически смотреть на декларируемую сходную геморрагическую безопасность тикагрелора и клопидогрела при лечении ОКС (рис. 2). Нетрадиционный подход с включением в анализ «кровотечений», связанных с КШ, спорен не только с позиции «мягкости» критериев события (введение 4 и более доз эритроцитов), но и с позиции оценки вклада КШ в неотложное и отсроченное лечение больных с ОКС. Дело в том, что по мере расширения возможностей чрескожных внутрикoronарных вмешательств (ЧКВ) за счет совершенствования устройств, техники и навыков исполнителей частота экстренных и неотложных КШ при ОКС, крайне редко реализуемых на территории РФ, неуклонно уменьшается и в других странах [4]. Более того, в последнее десятилетие частота КШ в целом также существенно сокращается.

Рисунок 2. Крупные спонтанные (не связанные с процедурами) кровотечения и кровотечения, связанные с коронарным шунтированием в исследовании PLATO



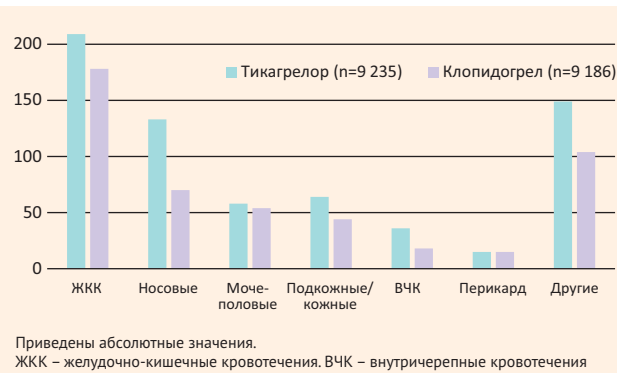
Сравнение частоты спонтанных кровотечений в исследовании PLATO позволяет настаивать на лучшей геморрагической безопасности клопидогрела, несмотря на сходную частоту кровотечений в рамках главной конечной точки и отсутствие заметной разницы по фатальным кровотечениям. Различия по крупным спонтанным кровотечениям в PLATO (рис. 1) было статистически значимым независимо от того, использовались ли для диагностики кровотечения критерии исследования PLATO (ОР 1,19; 95% ДИ 1,02–1,38) или общепризнанные критерии группы TIMI (ОР 1,25; 95% ДИ 1,03–1,53). Сравнение зарегистрированных в исследовании спонтанных кровотечений (сумма крупных и мелких) было

также не в пользу тикагрелора: 8,7% против 7% в группе клопидогрела (ОР 1,27, 95% ДИ 1,14–1,42). С клинической точки зрения важно, что избыток спонтанных кровотечений при использовании тикагрелора в исследовании PLATO (при сравнении с клопидогрелом) следует суммировать с избытком кровотечений, который обеспечивает клопидогрел, добавленный к ацетилсалициловой кислоте (рис. 1) [13].

Сравнение частоты спонтанных кровотечений в исследовании PLATO позволяет настаивать на лучшей геморрагической безопасности клопидогрела, несмотря на сходную частоту кровотечений в рамках главной конечной точки и отсутствие заметной разницы по фатальным кровотечениям

Анализ и сравнение структуры крупных спонтанных кровотечений (рис. 3) по некоторым позициям выглядит удручающим для тикагрелора. Так, разница по частоте крупных носовых и внутричерепных кровотечений была практически двукратной (рис. 3), т. е. в относительных цифрах увеличение риска этих крупных кровотечений при сравнении с риском таких же кровотечений в группе клопидогрела составило около 100%. Разница в частоте внутричерепных кровотечений (27 случаев в группе тикагрелора против 14 случаев в группе клопидогрела) статистически значима: ОР 1,87; 95% ДИ 1,02–3,42 [11]. Дополнительное замешательство в отношении сравнения риска развития внутричерепных кровотечений в исследовании PLATO вносят противоречия в сообщения об этих событиях в разных источниках. Помимо упомянутых выше 27 случаев у получавших тикагрелор против 14 у получавших клопидогрел в анализе явных сторонников клопидогрела [11], есть и другие цифры: 26 и 14 [6], 26 и 15 [10], 28 и 17 [14] внутричерепных кровотечений у получавших тикагрелор и клопидогрел соответственно. Примечательно, что из 13 фатальных внутричерепных кровотечений 11 случились в группе тикагрелора и только 2 у получавших клопидогрел [10]. По данным других источников [11, 14] разница

Рисунок 3. Структура крупных спонтанных (не связанных с КШ) кровотечений в исследовании PLATO



по фатальным внутричерепным кровотечениям еще более внушительна (формально превышает десятикратную), т. к. в группе клопидогрела от такого кровотечения умер только 1 больной [11, 14].

В рамках общей тенденции очевидной была разница и в частоте желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) (рис. 3), хотя все 5 случаев ЖКК со смертельным исходом случились у больных, получавших клопидогрел.

Среди дополнительных аргументов в пользу лучшего профиля геморрагических осложнений у клопидогрела: вдвое меньшая частота отмены препарата из-за кровотечений.

Впечатления о сходной геморрагической безопасности двух антиагрегантов у больных, подвергнутых КШ в исследовании PLATO (на основании простого сравнения частоты крупных кровотечений со своеобразными критериями этих кровотечений), не подтверждаются при детальном анализе некоторых характеристик этих геморрагических событий. Выяснилось, что при выполнении КШ в пределах 24–96 ч после прекращения приема сравниваемых лекарств число крупных и фатальных/угрожающих жизни кровотечений было количественно большим при использовании тикагрелора. Эта тенденция подтверждалась большим объемом потерь по дренажу и большим числом гемотрансфузий у получавших тикагрелор [14].

КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

Считается, что использование любого из трех пероральных блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрела, тикагрелора и празугрела) допустимо и достаточно безопасно у больных ОКС с нарушенной функцией почек, за исключением терминальной стадии почечной недостаточности, требующей заместительного лечения, т. е. диализа. В этом свете интерес представляет информация о частоте кровотечений среди больных с серьезно нарушенной азот-выделительной функцией почек в исследовании PLATO. Среди больных, получавших тикагрелор и имевших при включении в исследование расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ)

С клинической точки зрения важно, что избыток спонтанных кровотечений при использовании тикагрелора в исследовании PLATO (при сравнении с клопидогрелом) следует суммировать с избытком кровотечений, который обеспечивает клопидогрел, добавленный к ацетилсалициловой кислоте

менее 30 мл/мин, за период исследования крупные кровотечения встречались почти в два раза чаще, чем у больных с СКФ выше 30 мл/мин (19,2% против 10,3%). У получавших клопидогрел такой заметной разницы между больными с СКФ менее и более 30 мл/ч отмечено не было (11,3 и 9,9% соответственно). Количественно у

больных с СКФ менее 30 мл/мин, получавших тикагрелор, было отмечено 23 крупных кровотечения (19,3%), а у таких же больных, получавших клопидогрел, – 16 (11,3%).

Среди дополнительных аргументов в пользу лучшего профиля геморрагических осложнений у клопидогрела: вдвое меньшая частота отмены препарата из-за кровотечений

В свете этих данных некоторые «эксперты» настаивают на запрете использования тикагрелора у больных ОКС с существенно нарушенной функцией почек, т. е. с СКФ менее 30 мл/мин [11]. Эти же люди пытались привлечь внимание к тому, что у больных с исходно сниженной функцией почек (СКФ менее 30 мл/мин) в период исследования PLATO почечная недостаточность развивалась чаще у получающих тикагрелор (12 больных, 13,6%), чем у получающих клопидогрел (5 больных – 5,4%). Рассчитанное ими число больных ОКС (с исходной СКФ менее 30 мл/мин), которых нужно лечить тикагрелором вместо клопидогрела для развития одного случая почечной недостаточности, – 15 (95% доверительный интервал от 7 до 156) [11].

ЕСТЬ ЛИ ВОЗМОЖНОСТЬ ИЗБЕЖАТЬ ИЗБЫТКА КРОВОТЕЧЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЯ КЛОПИДОГРЕЛ ВМЕСТО ТИКАГРЕЛОРА?

Теоретически такая возможность существует, однако практических подходов к реализации этой идеи пока не представлено. При испытании основного конкурента тикагрелора празугрела (также увеличивавшего риск кровотечений при сравнении его с клопидогрелом) фактически сразу по итогам исследования были обозначены больные, у которых празугрел из-за чрезмерного риска кровотечений использовать нельзя. Ими оказались больные ОКС старше 75 лет или перенесшие в прошлом цереброваскулярное событие (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) [15].

Вполне очевидно, что критериями исключения исследования PLATO, призванными геморрагически обезопасить больных, с подобной целью воспользоваться не удастся. Наличие почечной недостаточности, требующей диализа, клинически значимая тромбоцитопения и клинически значимая анемия являются весомыми ограничителями и для использования клопидогрела. Более того, выяснилось, что выделить очевидно угрожаемую подгруппу больных (как это имело место в случае с празугрелом) или предсказать избыточный риск кровотечений при применении тикагрелора, пользуясь клиническими характеристиками больных и наиболее освоенной шкалой CRUSADE, нельзя [10].

Помощи в отборе больных для лечения клопидогрелом вместо тикагрелора не окажут и официальные противопоказания к использованию тикагрелора, т. к. они содержат всего 3 пункта (не считая непереносимости лекарства): указания на внутричерепное кровотечение у

прошлом, активное кровотечение в момент принятия решения о назначении тикагрелора и наличие печеночной недостаточности (умеренной и тяжелой). Каждый из этих трех пунктов может препятствовать и назначению клопидогрела.

Наличие почечной недостаточности, требующей диализа, клинически значимая тромбоцитопения и клинически значимая анемия являются весомыми ограничителями и для использования клопидогрела

Трудности с обозначением подходов к обеспечению большей геморрагической безопасности тикагрелора, а главное, снижение общей смертности при его применении в исследовании PLATO, используемое как окончательный аргумент в пользу глобальной безопасности препарата, позволили разместить тикагрелор в действующих рекомендациях на приоритетных позициях [1–5] без ограничений, позволяющих обеспечить его дополнительную гемор-

рагическую безопасность. Очевидно, что для широкого внедрения поголовного применения тикагрелора требуется дополнительная информация о его геморрагической безопасности, полученная в реальной клинической практике, например в крупных регистрах. Наибольший интерес представляют данные о популяции больных с риском кровотечений: старческого возраста, с серьезным нарушением функции почек, с крупными кровотечениями в прошлом, перенесших ишемический инсульт, имеющих клинически значимую анемию и низкую массу тела.

До появления такой информации практическим врачам при выборе между клопидогрелом и тикагрелором придется руководствоваться личными соображениями и подходами и/или предпринимать дополнительные усилия для обеспечения безопасного применения тикагрелора в виде минимизации дозы ацетилсалициловой кислоты, обеспечения как минимум той же частоты визитов наблюдения, что использовалась в исследовании PLATO, обучения больных и их родственников распознаванию признаков кровотечения, поголовного назначения ингибиторов протонной помпы или H₂-блокаторов.



ЛИТЕРАТУРА

- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: e139-e228.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013, 127: e362-425.
- Steg G, James DK, Atar D et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of). *European Heart Journal*, 2012, 33: 2569-2619.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 267-315.
- Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П. и соавт. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*, 2014, IX(4): 3-60. / Ruda M.Y., Averkov O.V., Golitsin S.P. et al. Diagnostics and therapy of acute myocardium infarction payments with ST-segment elevation on electrocardiogram. *Kardiologicheskyy Vestnik*, 2014, IX (4): 3-60.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2006, 114: 774-782.
- Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2009, 30: 655-661.
- Mehran R, Pocock SJ, Stone GW et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1457-1466.
- Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2933-2944. doi:10.1093/eurheartj/ehr422.
- DiNicolantonio JJ, D'Ascenzo F, Tomek A, Chatterjee S, Niazi AK, Biondi-Zoccai G. Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeds: a closer look at the PLATO trial. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 1739-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.135.
- de Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2919-2921.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494-502.
- FDA ticagrelor review of complete response – drug approval package. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000TOC.cfm. In: Administration UFaD, editor. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, 2011.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001-2015.

ГОРДОСТЬ ВРАЧА — СПАСЕННЫЕ ЖИЗНИ

**1 ТАБЛЕТКА
РАЗ В ДЕНЬ
ГОД**

♥ **Универсальный антиагрегант при любой стратегии лечения ОКС^{1,2}**
♥ **Двойная защита от повторного сердечно-сосудистого события²**

¹ CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with Acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345: 494–502.

² Sabatine M, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N Engl J Med. 2005; 352: 1179–1189.

Плавикс®, МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрел гидросульфат в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В 1 таблетке содержится: действующее вещество: клопидогрел гидросульфат в форме II — 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел — 75,0 мг) и вспомогательные вещества. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y12-рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических и тромбозомических осложнений при фибрилляции предсердий. ОКС: без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование; с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с АСК). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; острое кровотечение, например кровотечение из язвы желудка или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. БЕРЕМЕННОСТЬ. Не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ. Лечащий врач, исходя из важности приема препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить прием препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приема пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75–325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечение и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы. ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 7, 10 или 14 таблеток в блистерной упаковке. По 7, 10 или 14 таблеток в блистерной упаковке. По 1, 2, 3 или 10 блистеров по 7, 10 или 14 таблеток; по 1, 2, 3 или 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ. 3 года. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. Отпускается по рецепту. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. П № 015542/01. Дата регистрации 05.03.2009. Дата последних изменений 15.06.2015. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Коплавикс®, МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрел гидросульфат в форме II, ацетилсалициловая кислота. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC03. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами (рецепторами аденозиндифосфата) и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов. Ацетилсалициловая кислота (АСК) подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования простагландинной циклооксигеназы-1 и вследствие этого уменьшения образования тромбоксана А2. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических и тромбозомических осложнений при фибрилляции предсердий. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВП; мастицитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. БЕРЕМЕННОСТЬ. В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в 3-м триместре беременности. ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ. Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Острый коронарный синдром (ОКС): прием препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно: клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75–325 мг в сутки. Фибрилляция предсердий: препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечение и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровотечения; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. При выявлении симптомов тяжелой передозировки АСК требуется госпитализация. При умеренной интоксикации можно попытаться искусственно вызвать рвоту, в случае неудачи показано промывание желудка. ФОРМА ВЫПУСКА. По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ. 2 года. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. Отпускается по рецепту. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛП-000163. Дата регистрации 15.12.2014. Дата последних изменений 26.02.2016. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).

125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама.

ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

L-карнитин (LC) и его эфиры не только участвуют в энергетическом обмене миоцитов сердца (ответственны за перенос длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии), но и обладают другими жизненно важными видами активности. Они оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие на разных уровнях. Установлено, что LC является прямым антиоксидантом и удаляет уже образовавшиеся радикалы кислорода, а также подавляет генерацию радикалов кислорода цитозольными и мембрано-связанными ферментами в результате образования комплексов с ионами железа и меди в их активных центрах. Ведущей причиной защитных эффектов LC является изменение активности редокс-чувствительных сигнальных путей, мишенями действия которых выступают ядерные рецепторы (они же – факторы транскрипции генов NF- κ B; PPARs; Nrf2, AP1 и др.). Эти факторы контролируют активность групп генов, ответственных за выживание и устойчивость клеток сердечно-сосудистой системы к воздействиям разных видов стресса, включая оксидативный стресс, а также предупреждают гибель миоцитов сердца и эндотелиальных клеток при ишемии/реперфузии и других патологических состояниях, обусловленных гипоксией. В обзоре рассматривается ряд механизмов, участвующих в защитных эффектах LC и его производных в сердце и других кислород-зависимых органах и тканях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, оксидативный стресс, L-карнитин.

E.I. ASTASHKIN, Biology Doctor, Prof., M.G. GLEZER, MD, Prof.
Sechenov First Moscow State Medical University

EFFECT OF L-CARNITINE ON OXYDATIVE STRESS AT CARDIOVASCULAR DISEASES

L-carnitine (LC) and its esters do not only participate in the metabolic exchange of the cardiac myocytes (they are responsible for transfer of long-chain fatty acids from the cytoplasm in mitochondria) but have other vital types of activity. They have antioxidant and anti-inflammatory effect at various levels. LC is proved to be a direct antioxidant and to remove already formed oxygen radicals as well as to suppress generation of oxygen radicals by cytoplasmic and membrane-connected ferments as a result of formation of complexes with iron and copper ions in their active centers. The leading reason of LC protective effects is change of activity of redox-sensitive signal paths targeted at nuclear receptors (they are factors of NF- κ B; PPARs; Nrf2, AP1 etc. gene transcription). These factors control activity of a group of genes responsible for survival and stability of the cardiovascular system to various types of stress, including oxidative stress, and prevent loss of cardiac myocytes and endothelial cells at ischemia/reperfusion and other hypoxia-conditioned pathologic states. The review considers a number of mechanisms participating in protective effects of LC and its derivatives in the heart and other oxygen-dependent organs and tissues.

Keywords: cardiovascular diseases, oxidative stress, L-carnitine.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы большое внимание уделяют L-карнитину (LC) – β -гидрокси- γ -триметил аминобутировой кислоте. Этот агент участвует и регулирует многочисленные жизненно важные процессы, протекающие в организме человека [1, 2]. В основе такого интереса лежит ряд недавно обнаруженных свойств LC, а также его защитные эффекты, выявленные в условиях ишемии/реперфузии и при других видах стрессов в сердечно-сосудистой системе [3]. Установлено, что многие из таких эффектов LC связаны со снижением уровней радикалов кислорода как во внеклеточной среде и плазме крови, так и непосредственно в цитоплазме и внутриклеточных органеллах, включая митохондрии (MX), саркоплазматический ретикулум и ядро [4]. В сердце особое значение имеет влияние LC на внеклеточные радикалы кислорода, продуциру-

емые инфильтрированными фагоцитами крови, а также внутриклеточное образование радикалов кислорода, связанное с ферментативными комплексами дыхательной цепи MX кардиомиоцитов. Показано, что LC обладает свойствами прямого и опосредованного антиоксиданта, который действует на стабильные и нестабильные радикалы кислорода. Антиоксидантный и защитный эффект LC носит комплексный характер и обусловлен его способностью удалять уже образовавшиеся радикалы кислорода, выступая в качестве ловушки для таких радикалов; подавлять активность ферментов, продуцирующих радикалы кислорода (НАДФН-оксидазы (НАДФН – никотинамид аденин динуклеотид фосфат восстановленный), ксантин оксидазы); образовывать комплексы с ионами Fe^{2+} и Cu^{2+} ; ингибировать спонтанное образование гидроксил радикалов из пероксида водорода (реакция Фентона); блокировать активность митохондриальной поры с транзитор-

ной проницаемостью (mPTP); сохранять структуру и активность МХ; подавлять эндогенный механизм запуска апоптоза и некроза клеток сердечно-сосудистой системы, связанный с МХ; изменять активность редокс-чувствительных внутриклеточных сигнальных путей; влиять на активность факторов транскрипции генов, контролирующих образование антиоксидантных ферментов и низкомолекулярных агентов; регулировать активность защитных генов, кодирующих образование антиоксидантных белков теплового шока (HSPs), сиртуинов, тиоредоксина [1].

Целью данного обзора является краткий анализ новых защитных эффектов и механизмов действия LC на клетки сердечно-сосудистой системы после повреждений, вызываемых ишемией/реперфузией и при патологических состояниях, в основе которых лежит острый или хронический дефицит кислорода, оксидативный стресс и их нейтрализация LC и его производными. Разбирается способность LC выступать в качестве регулятора активности МХ. Особое внимание будет уделено влиянию LC на факторы транскрипции генов, контролирующих антиоксидантную защиту и выживаемость клеток в условиях оксидативного стресса и воспаления.

ИСТОЧНИКИ L-КАРНИТИНА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА, ТРАНСПОРТ LC В КЛЕТКИ-МИШЕНИ И ТРАНСПОРТ АЦИЛ-КАРНИТИНА В МИТОХОНДРИИ

LC поступает в организм человека из двух источников: с пищевыми продуктами, в основном с мясом, и в результате синтеза в печени и почках, а удаляется – при разрушении бактериями толстого кишечника и фильтрацией крови через почки. Например, в сутки через почки у крыс, удаляется примерно 8% от всего содержания LC в организме. В связи с этим LC должен постоянно восполняться в результате синтеза (около 25%) и потребления мясных продуктов (в зависимости от условий – до 75%) [2]. Кроме того, поддержание уровня LC в организме человека связано с его выраженной реабсорбцией в почках.

Синтез LC в организме человека происходит с использованием незаменимых аминокислот, лизина и метионина, поступающих с продуктами питания, а также с участием ионов железа, аскорбиновой кислоты, витамина B6 и ниацина [5]. Этот процесс при неправильном питании нарушается, что сопровождается недостатком LC и различными типами карнитин-зависимых патологий.

Водорастворимый LC транспортируется из крови и внеклеточной жидкости в клетки сердца и коронарных артерий через плазматические мембраны с помощью системы натрий-зависимых переносчиков органических катионов (OCTN2). Транспорт LC происходит против собственного градиента концентрации в результате образования комплекса LC-переносчик- Na^+ , который использует с этой целью энергию градиента Na^+ [6].

В клетках одна из главных функций LC связана с его участием в транспорте длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ-ЖК) через внутреннюю мембрану (ВММ) в матрикс МХ. Этот механизм получил наименование «кар-

нитиновый челнок» [7]. Аналогичный механизм участвует в карнитин-зависимом транспорте ДЦ-ЖК в саркоплазматический ретикулум и пероксисомы клетки, после окисления которых образовавшиеся продукты вновь поступают в МХ для окончательного их метаболизма.

В сердце особое значение имеет влияние LC на внеклеточные радикалы кислорода, продуцируемые инфильтрированными фагоцитами крови, а также внутриклеточное образование радикалов кислорода, связанное с ферментативными комплексами дыхательной цепи МХ кардиомиоцитов

В матриксе МХ ДЦ-ЖК подвергаются β -окислению и многократно превращаются в ацетил-КоА, метаболизм которого осуществляется в цикле Кребса, где образуются высокоэнергетические соединения никотинамид аденин динуклеотид восстановленный (НАДН⁺) и флаavin аденин динуклеотид восстановленный (ФАДН₂). Последние отдают свои электроны в дыхательную цепь МХ, которая состоит из четырех ферментативных комплексов I–IV [8–10]. Следует отметить, что концентрация LC достигает самых высоких значений в кардиомиоцитах и скелетных мышцах, которые используют в качестве основных энергетических субстратов ДЦ-ЖК. Важно подчеркнуть, что в кардиомиоцитах и скелетных мышцах синтез LC не происходит, а снижение его концентрации в крови тормозит энергетический обмен, нарушает антиоксидантный статус, а также сопровождается синдромом слабости, обусловленным дефицитом LC в мышечных клетках и падением уровня аденозинтрифосфата (АТФ).

ОБРАЗОВАНИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В КЛЕТКАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Радикалы кислорода генерируются в клетках этой системы цитоплазматическими ферментами: ксантин оксидазой, разобщенными формами NO-синтаз (NOS), а также мембрано-связанными ферментативными комплексами – различными изоформами цитохромов P-450, НАДФН-оксидазным ферментативным комплексом фагоцитов, I и III комплексами дыхательной цепи МХ. Главными источниками радикалов кислорода в миокарде являются НАДФН-оксидаза, которая локализована в основном в мигрирующих фагоцитах крови – нейтрофилах, моноцитах и в тканевых макрофагах, а также МХ кардиомиоцитов. В кислород-зависимых клетках, к которым относятся кардиомиоциты, основным потребителем молекулярного кислорода являются МХ, которые используют его для окислительно-восстановительных реакций, связанных с образованием АТФ в процессе окислительного фосфорилирования. В результате переноса электронов по дыхательной цепи МХ выделяется энергия, которая расходуется на активный транспорт протонов через ВММ из матрикса в межмембранное пространство, что сопровождается образованием разности электрических потенци-

алов и градиента pH, которые используются V ферментативным комплексом – ферментом АТФ-синтетазой для транспорта протонов в МХ и синтеза АТФ. В физиологических условиях от 0,5 до 1,5% кислорода, который попадает в МХ, расходуется на одноэлектронное восстановление молекулярного кислорода на I и III ферментативных комплексах и его превращение в супероксид анион радикал. Эти радикалы играют роль внутриклеточных вторичных мессенджеров, влияющих на радикал-чувствительные ферментативные сигнальные системы, необходимые для нормальной жизнедеятельности и активности клеток [9, 10]. При ишемии генерация радикалов кислорода в МХ резко возрастает, формируется оксидативный стресс, радикалы повреждают белки, вызывают пероксидирование липидов, нарушают структуру ДНК МХ. Все это приводит в конечном итоге к нарушению структуры и падению активности МХ [11] и гибели клеток [12].

ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Влияние LC на оксидативный стресс в значительной степени зависит от используемых концентраций и продолжительности действия этого агента на клетки. В опытах *in vitro* было установлено, что высокие концентрации (10–80 мМ) LC и его производных выступали как прямые антиоксиданты [13, 14]. Они снижали уровни образовавшихся радикалов кислорода, продуцируемых в клетках различных видов, включая миоциты сердца, эндотелиальные клетки коронарных сосудов, макрофагах, мигрирующих в сердце моноцитах и нейтрофилах и других типах клеток миокарда [13]. В краткосрочных опытах более низкие концентрации LC не оказывали защитных эффектов. Позднее эти результаты были расширены в исследованиях, проведенных на других типах клеток человека, включая скелетные мышцы, эпителиальные клетки почек, гепатоциты, белки плазмы, в т. ч. липопротеины низкой плотности. В опытах *in vitro* на изолированных клетках при увеличении продолжительности воздействия были зарегистрированы антиоксидантные эффекты более низких концентраций LC. Антиоксидантные эффекты LC воспроизведены как на стабильных, длительно живущих свободных радикалах (1,1-дифенил-2-пикрилгидразил), так и на короткоживущих, нестабильных радикалах (супероксид анионы, пероксиды липидов, гидроксил радикалы) и пероксиде водорода. В этих опытах LC вел себя как ловушка радикалов и по силе защитного действия превосходил эффекты стандартных антиоксидантов (альфа-токоферола и водорастворимого аналога токоферола – тролокса) примерно в одинаковых дозах (15–30–45 мкг/мл), подавляя на 94,6, 95,4 и 97,1% образование липидных пероксидов в эмульсии линоленовой кислоты, в то время, как максимальный ингибиторный эффект для альфа-токоферола и тролокса составлял 88,8 и 86,2% соответственно [15, 16]. В этих же исследованиях было зарегистрировано связывание и образование хелатных комплексов LC с ионами железа, необходимыми для реакции Фентона, что вызывало падение уровня гидроксил радикалов. Определение антиоксидантных свойств LC (в обла-

сти концентраций 0,1–100 мкМ) при его добавлении к плазме крови на фоне действия сильного оксидативного и нитрадативного агента – пероксинитрита (100 мкМ ONOO⁻) показало снижение маркеров оксидативного стресса – карбонильных групп, пероксидирования липидов (образование малонилдальдегида), суммарного падения свободных тиоловых групп белков плазмы, увеличение тиолов низкого молекулярного веса (глутатиона, цистеина и гомоцистеина), а также снижение уровня нитротирозина. Эти результаты свидетельствуют о наличии защитных эффектов в отношении белков плазмы у LC не только при оксидативном, но и нитрадативном виде стресса [17].

В качестве прямого антиоксиданта может выступать не только LC, но и его производные, например пропионил-L-карнитин. Под влиянием фермента карнитин ацетилтрансферазы этот эфир превращается в свободный LC и пропионил-КоА (коэнзим А) в матриксе МХ, где последний подвергается β-окислению. Показано, что пропионил-L-карнитин, подобно LC, оказывает защитное действие от повреждений, вызываемых ишемией/реперфузией, которое обусловлено снижением продукции гидроксил радикалов в реакции Фентона в результате связывания ионов железа. Этот агент нейтрализует образовавшиеся супероксид анион радикалы, а также подавляет индуцированное расщепление ДНК и липопероксидирование линолевой кислоты [18]. Таким образом, LC и его производные являются ловушкой для образовавшихся радикалов кислорода, что сопровождается их разрушением и снижением их уровня (прямой антиоксидантный эффект).

Показано, что пропионил-L-карнитин, подобно LC, оказывает защитное действие от повреждений, вызываемых ишемией/реперфузией, которое обусловлено снижением продукции гидроксил радикалов в реакции Фентона в результате связывания ионов железа

LC не только является прямым антиоксидантом, но и опосредовано подавляет генерацию радикалов кислорода в результате образования комплексов со свободными ионами железа и меди, а также с этими катионами в каталитических центрах ферментов, продуцирующих активные формы кислорода (АФК, радикалы кислорода + H₂O₂). Благодаря такому эффекту LC падает активность радикал-образующих ферментов в цитоплазме клеток и в мембрано-фиксированных формах, включая МХ, саркоплазматический ретикулум, плазматические и внутриклеточные мембраны (опосредуемый антиоксидантный эффект) [13–16].

ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ РЕДОКС-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ И ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ

LC влияет на внутриклеточные редокс-чувствительные сигнальные каскады и их мишени – систему факто-

ров транскрипции генов PPAR α , NF- κ B и других (PPAR – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, NF- κ B – ядерный фактор каппа В), через которую LC регулирует экспрессию генов, в т. ч. антиоксидантных эндогенных ферментов, тем самым усиливая защитные эффекты последних.

Один из механизмов редокс-сигналикации, на который действует LC благодаря изменению уровней АФК, – супероксид анионы, гидроксил анионы и пероксид водорода, включает окисление цистеиновых остатков сигнальных белков [19]. Чаще всего на внутриклеточные сигнальные пути влияет пероксид водорода, что связано с его физико-химическими свойствами и более продолжительным временем жизни. Пероксид водорода образуется из супероксид анионов, генерируемых в сердце, главным образом НАДФН-оксидазами фагоцитов и МХ кардиомиоцитов. В ферментах при физиологических значениях pH цистеиновые остатки находятся в форме тиолат анионов (Cys-S⁻), которые более чувствительны к окислению по сравнению с протонированными тиолами цистеина (Cys-SH). При редокс-сигналикации пероксид водорода окисляет анионы тиолата, при этом образуются Cys-SOH, что вызывает изменение конформации белка и его ответов на присоединение фосфатных групп под влиянием протеинкиназ сигнального каскада. Под влиянием ферментов дисульфид редуктазы тиоредоксина (Trx) и дисульфид редуктазы глутаредоксина (Grx) происходит восстановление этих групп до исходной формы Cys-S⁻, а белок возвращается в исходное редокс-чувствительное состояние [20-23]. Такая обратимость состояния белков лежит в основе редокс-регуляции протеинкиназ сигнальных каскадов [24].

Среди редокс-чувствительных мишеней, на которые действуют АФК, находятся два типа ключевых ферментов – протеин тирозин киназы (PTK), которые осуществляют перенос фосфатной группы (фосфорилирование) на остатки тирозина в белках сигнальных каскадов, и протеин тирозин фосфатазы (PTP), удаляющие фосфатные группы с тирозинов. Таким образом, редокс регуляция способна модулировать сигнал активации, передаваемый по каскаду как в результате прямого влияния радикалов на тирозин киназную активность (PTK), так и вследствие опосредованного изменения активности этого фермента, при влиянии радикалов на второй регуляторный фермент – тирозин фосфатазу (PTP). Например, было показано, что в сигнальном редокс-чувствительном пути, состоящим из митоген-активированных протеинкиназ (MAPK) и киназы, регулируемой внеклеточным сигналом-2 (Erk2) [сигнальный путь MAPK/ Erk2], под влиянием пероксида водорода происходит инактивация регуляторных тирозиновых фосфатаз MAPK [25], а активность Erk-2 изменяется при прямом окислении 2 из 5 остатков цистеина в этой киназе [26].

Приведенные примеры показывают, что АФК играют важную роль во внутриклеточной сигнализации, поскольку они не только контролируют длительность и усиление сигнала фосфорилирования, осуществляемого протеинкиназами данного каскада, но могут подавлять такие

сигналы при патологических состояниях, связанных с оксидативным стрессом [27].

Один из механизмов редокс-сигналикации, на который действует LC благодаря изменению уровней АФК, – супероксид анионы, гидроксил анионы и пероксид водорода, включает окисление цистеиновых остатков сигнальных белков

В настоящее время считается, что LC является одним из главных компонентов интегральной антиоксидантной системы. Кроме того, LC входит в систему адаптации клеток сердца и сосудов к неблагоприятным условиям и разным видам стрессов, а также влияет на внутриклеточные редокс-чувствительные сигнальные процессы, мишенью действия которых выступают ключевые факторы транскрипции генов, ответственные за активацию или ингибирование экспрессии генов, продукты которых регулируют в т. ч. состояние оксидативного стресса при хронических патологиях сердца и сосудов. Все это свидетельствует о широком круге активности LC и его производных, использование которых является одним из новых подходов регуляции активности клеток сердца и сосудов при ишемии/реперфузии и других видах стрессов [28, 29].

ВЛИЯНИЕ LC НА ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ

В последние годы было установлено, что ведущей мишенью антиоксидантного действия LC и его эфиров с жирными кислотами являются внутриклеточные факторы транскрипции генов, к которым относятся:

- ядерный фактор κ B (NF- κ B);
- фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором (Nrf2) [Nuclear factor-erythroid-2 (NF-E2) related factor-2];
- рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARs);
- активаторный белок-1 (AP-1).

Ядерные рецепторы в неактивной форме локализуются в цитоплазме, часто в виде комплексов с различного вида ингибиторами. Под влиянием лигандов, взаимодействующих с такими рецепторами, а также в результате фосфорилирования молекул-ингибиторов, осуществляемого конечными протеинкиназами внутриклеточных редокс-чувствительных сигнальных путей, подобные факторы транскрипции генов переходят в активную форму и образует гетеродимер с другим ядерным рецептором. Гетеродимер активируется и переносится в ядро только после взаимодействия с молекулами-коактиваторами, которые могут связываться с несколькими типами ядерных рецепторов. Благодаря наличию общих коактиваторов различные ядерные рецепторы конкурируют за связывание с коактиваторами. В результате образуется сеть ядерных рецепторов, в которой активация одного типа рецепторов, связывающих коактиватор, неизбежно сказывается на активности других ядерных рецепторов.

Вследствие взаимодействия одного типа ядерных рецепторов с определенными группами генов увеличение экспрессии таких генов изменяет, стимулирует или подавляет активность других групп генов.

ВЛИЯНИЕ LC НА ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ NRF2

Фактор транскрипции Nrf2 ответственен за адаптацию и выживание клеток в условиях стрессов [28]. Этот фактор регулирует активность генов, кодирующих цитопротективные белки, в т. ч. антиоксидантные, противовоспалительные и цитопротективные ферменты и белки, участвующие в репарации или удалении поврежденных молекул. Nrf2 играет ведущую роль в сохранении и поддержании редокс-гомеостаза клеток в результате регуляции биосинтеза, использования и регенерации глутатиона, тиоредоксина и НАДФН, а также вследствие контроля над продукцией АФК митохондриями и НАДФН-оксидазами. В физиологических условиях Nrf2 влияет на мембранный потенциал МХ, окисление жирных кислот и доступность субстратов (НАДН, ФАДН₂ и сукцината) для дыхательной цепи МХ и синтеза АТФ. В условиях стресса или стимуляции факторами роста активация Nrf2 влияет на увеличенное образование радикалов кислорода в МХ через усиление транскрипции белка-разобщителя-3, а также воздействия на биогенез МХ благодаря увеличению уровней ядерного дыхательного фактора-1 и коактиватора 1 α рецептора- γ активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ), а также усиления синтеза пуриновых нуклеотидов. Фармакологические активаторы Nrf2, например изотиоцианат сульфорофана (isothiocyanate sulforaphane), ингибирует оксидант-зависимое открывание mPTP и тем самым предупреждает набухание и разрушение МХ [29], а также последующую гибель клетки. Важно отметить, что по существу Nrf2 выступает в качестве сенсора оксидативного стресса в клетке. Таким образом, фактор Nrf2 ответственен за поддержание неизменности структуры и сохранение функциональной активности МХ, а его активация имеет особо важное значение для сохранения жизнедеятельности клетки при наличии стрессов.

Механизм активации Nrf2

В физиологических условиях Nrf2 находится в цитоплазме клеток в неактивном состоянии благодаря образованию комплекса с его ингибитором – белком Keap-1 (Kelch like-ECH-associated protein 1 – Keap1). Такой комплекс подвергается воздействию фермента Е3-лигазы, которая катализирует присоединение нескольких молекул низкомолекулярного белка убиквитина к Nrf2. В результате подобной структурной модификации, комплекс Keap-1-Nrf2 поступает на протеасому и разрушается. Nrf2 относится к короткоживущим белкам с временем жизни около 40 мин. При оксидативном стрессе тиолы цистеинов ингибиторного белка Keap-1 подвергаются окислению, что подавляет присоединение молекул убиквитина и блокирует разрушение Nrf2. Другой путь активации Nrf2 связан с его фосфорилированием по остаткам

серина и/или тирозина, что также вызывает диссоциацию комплекса Keap-1-Nrf2. Освободившийся Nrf2 образует гетеродимерный комплекс с белком Maf, который действует на регуляторную часть различных генов, кодирующих разнообразные антиоксидантные белки, тиоловые молекулы и другие протективные агенты, в т. ч. ферменты первой линии антиоксидантной защиты [30, 31].

ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ L-КАРНИТИНА, СВЯЗАННЫЕ С АКТИВНОСТЬЮ ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ

Установлено, что основные протективные эффекты LC и ацетил-LC (ALC) связаны с сохранением и увеличением активности антиоксидантных ферментов и образованием восстановленного глутатиона (GSH) в тканях, подвергшихся оксидативному стрессу. В условиях *in vitro* на изолированных клетках ALC (30–100 мкМ) индуцировал активацию фактора транскрипции гем оксигеназы (HO-1) дозо- и время-зависимым образом, и такое воздействие сопровождалось увеличением экспрессии белка теплового шока-60 (HSP60), а также увеличивало выраженным образом экспрессию Nrf2 и его активацию, после которой он подвергался переносу в ядро клеток. Культивирование адипоцитов в присутствии LC и/или ALC (0,1; 1 и 10 мкМ в течение 24 ч) также характеризовалось увеличением экспрессии и активности Nrf2 [29]. ALC вызывал увеличение экспрессии Nrf2 в ядрах клеток крыс, что сопровождалось снижением уровня этого фактора транскрипции в цитозоле. Более того, ALC увеличивал биогенез МХ в результате действия на ядерный фактор дыхания-1. Образование этого фактора регулируется сочетанным влиянием внеклеточных киназ (ERK) и Nrf2. LC достоверно защищал клетки от повреждений, вызываемых ишемией/реперфузией, что происходило на фоне увеличения уровня фактора транскрипции HO-1, индуцированного активацией сигнального пути с участием Nrf-2 [32]. Под влиянием LC и его производных наблюдалось изменение образования и активности других факторов транскрипции, включая NF-kB и PPARs [33].

Вследствие взаимодействия одного типа ядерных рецепторов с определенными группами генов увеличение экспрессии таких генов изменяет, стимулирует или подавляет активность других групп генов

Таким образом, экспериментальные данные, полученные на клетках различных тканей и органов, свидетельствуют о том, что LC и его производные влияют на экспрессию и активность не только фактора транскрипции Nrf2, но и других факторов транскрипции, в т. ч. NF-kB и PPARs [29].

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ PPARS

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPARs), – группа ядерных рецепторов, состоящая из

трех белков: PPAR α , PPAR γ , PPAR δ/β . Все эти рецепторы селективно активируются лигандами и являются факторами транскрипции, ответственными за экспрессию определенных групп генов в результате связывания PPAR с ядерным рецептором ретиноевой кислоты (X), с последующим взаимодействием такого гетеродимера с регуляторной частью разных генов. Эти рецепторы и гены контролируют деление и дифференцировку клеток, а также активацию апоптоза. Помимо этого, PPARs участвуют в активации генов, продукты которых связаны с метаболизмом липидов и углеводов, а также с энергетическим обменом [34]. Например, PPAR γ ответственен за обмен липидов, а PPAR α контролирует метаболизм ЖК в МХ кардиомиоцитов. Изменение активности этих рецепторов происходит не только под влиянием лигандов, но и в результате фосфорилирования их структур [34].

Подавление апоптоза клеток разных видов под влиянием LC обусловлено увеличением активности PPAR α более чем в 5 раз. Показано, что LC предупреждает апоптоз, индуцированный разными агентами, вследствие активации PPAR α

Таким образом, факторы транскрипции PPARs отличаются по структуре, распределению по органам и тканям, видам активности контролируемых ими генов и физиологическим ответам.

СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ

На моделях лабораторных животных показано, что PPAR α регулирует трансмембранный транспорт и биосинтез LC в результате влияния на синтез мембранных молекул-переносчиков и ферменты синтеза [6]. В то же время молекулярные механизмы действия LC, включая антиоксидантную активность, также связаны с влиянием на PPARs: содержание PPAR α в ядре клеток-мишеней возрастает после воздействия LC [35].

Подавление апоптоза клеток разных видов под влиянием LC обусловлено увеличением активности PPAR α более чем в 5 раз. Показано, что LC предупреждает апоптоз, индуцированный разными агентами, вследствие активации PPAR α [36]. Помимо этого, LC регулирует метаболизм кардиомиоцитов вследствие усиления экспрессии PPAR α при алкогольной кардиомиопатии. Уменьшение уровня PPAR α наблюдалось при гипертензии у крыс, обусловленной падением уровня NO в сосудах почек. Введение LC увеличивало содержание белка PPAR α , возрастал уровень оксида азота и снижалось артериальное давление [37]. Защитный эффект LC носит комплексный характер и связан с увеличением содержания и активности антиоксидантных ферментов и эндотелиальной NOS, а также подавлением образования радикалов кислорода, генерируемых НАДФН-оксидазой, стимулированной AngII.

LC, ВОСПАЛЕНИЕ И NF-KB

LC не только обладает антирадикальной, но и противовоспалительной активностью при различных патологических состояниях. Этот вид активности LC связан с его влиянием на функциональную активность провоспалительных клеток, важным этапом активации которых выступает стимуляция образования индуцибельной NOS (iNOS) – провоспалительного фермента, генерирующего большие количества радикалов NO, оказывающих цитотоксическое действие на чужеродные и собственные клетки человека.

В опытах *in vitro* на перевиваемых макрофагах линии RAW 264-7, стимулированных одним из наиболее сильных индукторов iNOS, – липополисахаридным эндотоксином грамотрицательных бактерий (LPS), было изучено влияние LC на образование NO и активность фактора транскрипции NF-kB, контролирующего ген iNOS. Было показано, что LC концентрационно-зависимым образом подавлял образование NO, снижал экспрессию белка iNOS и тормозил активность NF-kB. Ингибиторное влияние LC на образование белка iNOS происходило на уровне его транскрипции [37]. Кроме того, LC достоверно снижал экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 и увеличивал экспрессию защитного белка PPAR α , а также блокировал развитие апоптоза по этому механизму [38]. Эти результаты свидетельствуют о тесной связи противовоспалительного действия LC с его способностью изменять активность факторов транскрипции NF-kB и PPARs.



Элькар®
левокарнитин

**Энергетическая
реанимация
клеток**

Добавление Элькара к стандартной терапии:

- ✓ снижает раннюю смертность при ОИМ
- ✓ снижает объем поражения миокарда при ОИМ
- ✓ улучшает сократительную функцию ЛЖ у больных с ОКС
- ✓ оказывает антиаритмическое действие при ОКС
- ✓ повышает эффективность терапии ОКС и ОНМК ишемического типа



Реклама

www.elkar.ru

Рек. №: ЛСР-002224/08

пик-фарма
www.pikfarma.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе рассмотрения приведенных результатов и публикаций можно заключить, что в основе цитопротективных эффектов LC лежит сложный комплекс процессов, связанных со снижением уровня АФК в экстремальных состояниях клеток, который обусловлен системным увеличением антиоксидантной защиты, осуществляемой на разных уровнях, по разным механизмам. LC является прямым и опосредованным антиоксидантом, увеличивает экспрессию, синтез и активность антиоксидантных ферментов, а также протективных агентов (GSH, сиртуины, HSPs и др.). Подавляет активность ферментов, образующих АФК, в результате связывания металлов с переменной валентностью (Fe^{2+} , Cu^{2+})

в их активных центрах. Прерывает и предупреждает образование АФК в цепных реакциях, выступая в качестве ловушек начальных радикалов. LC разлагает пероксиды и превращает их в неактивные, нетоксические продукты. Участвует в репарации и восстановлении поврежденных макромолекул и тем самым сохраняет жизнеспособность клеток в условиях оксидативного стресса. Центральным механизмом действия LC является его влияние на клеточную редокс-сигнализацию и совокупность факторов транскрипции генов, контролирующих антиоксидантные и противовоспалительные процессы, снижение активности которых спасает клетки сердечно-сосудистой системы от повреждений и гибели, вызываемой различными видами стрессов, включая оксидантный стресс.



ЛИТЕРАТУРА

- Lohninger A, Pittner G, Pittner F. L-Carnitine: New Aspects of a Known Compound – A Brief Survey. *Monatsh. Chem.*, 2005; 136(8): 1255-1268.
- Surai PF. Antioxidant action of carnitine: molecular mechanisms and practical applications. *EC Veterinary Science*, 2015; 2(1): 66-84.
- Ye J, Li J, Yu Y, Wei Q, Deng W, Yu L. L-carnitine attenuates oxidant injury in HK-2 cells via ROS-mitochondria pathway. *Regulatory Peptides*, 2010, 161(1-3): 58-66.
- Tebay LE, Robertson H, Durant StT, Vitale StR, Penning TrM, Dinkova-Kostova AT, Haye JD. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 88: 108-146.
- Seim H, Eichler K, Kleber H. L(-)-Carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine. In: Kramer K, Hoppe P, Packer L, eds. *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001: 217-256.
- Todesco L, Bur D, Brooks H, Török M, Landmann L, Stieger B, Krähenbühl S. Pharmacological manipulation of L-carnitine transport into L6 cells with stable overexpression of human OCTN2. *Cell Mol Life Sci*, 2008 May, 65(10): 1596-608.
- Sharma Sh, Black StM. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech.*, 2009, 6(1-4): e31-e39.
- Wanders RJA, Ruiter JPN, Jlst LI, Waterham HR, Houten SM. The enzymology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its application to follow-up analysis of positive neonatal screening results. *J Inher Metab Dis.*, 2010 Oct, 33(5): 479-494.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2006, 5(2): 112-123. / Astashkin E.I., Glezer M.G. Pharmacological regulation of energetic substrate exchanges in cardiomyocytes at ischemia-related pathological states. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2006, 5 (2): 112-123.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2012, 6(2): 58-65. / Astashkin E.I. Glezer M.G. Role of L-carnitine in energetic exchange of cardiomyocytes and therapy of cardiovascular system diseases. *Kardiologia i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2012, 6(2): 58-65.
- West AP, Shadel GS, Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, 11: 389-402.
- Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxid. Redox Signal.*, 2014, 20: 1126-1167.
- Reznick AZ, Kagan VE, Ramsey R, Tsuchiya M, Khwaja S, Serbinova EA, Packer L. Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia-reperfusion injury: The possible role of iron chelation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1992 August, 296(2): 394-401.
- Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, Anderson CA, Lehr EJ, Neuffer PD. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, 54(20): 1891-8198.
- Gülçin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci.*, 2006 Jan 18, 78(8): 803-811.
- Solarska K, Lewińska A, Karowicz-Bilińska A, Bartosz Gr. The antioxidant properties of carnitine in vitro. *Cell and Molecular Biology Letters*, 2010, 15(1): 90-97.
- Kolodziejczyk J, Saluk-Juszczak J, Wachowicz B. L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations. *Nutrition*, 2011, 27(6): 693-699.
- Vanella A, Russo A, Acquaviva R, Campis A, Di Giacomo C, Sorrenti V, Barcellona ML. L-Propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biology and Toxicology*, April 2000, 16(20): 99-104.
- Kiley PJ, Storz G. Exploiting thiol modifications. *PLoS Biol*, 2004, 2: e400.
- Wood ZA, Poole LB, and Karplus PA. Peroxiredoxin evolution and the regulation of hydrogen peroxide signaling. *Science*, 2003, 300: 650-653.
- Rhee S. Cell signaling. H₂O₂, a necessary evil for cell signaling. *Science*, 2006, 312: 1882-1883.
- Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J. Cell Biol.*, 2011, 194: 7-15.
- Finkel T. From sulfonylation to sulfhydrylation: what a thiolate needs to tolerate. *Sci. Signal*, 2012, 5(215): pe10.
- Schieber M, Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*, 2014 May 19, 24: R453-R462.
- Galli S, Antico Aciuch VG, Poderoso C, Converso DP, Zhou Q, de Kier Joffe EB, Cadenas E, Boczkowski J, Carreras MC, Poderoso JJ. Tumor cell phenotype is sustained by selective MAPK oxidation in mitochondria. *PLoS One*, 2008, 3: e2379.
- Lee YJ, Cho HN, Soh JW, Jhon GJ, Cho CK, Chung HY, Bae S, Lee SJ, Lee YS. Oxidative stress induced apoptosis is mediated by ERK1/2 phosphorylation. *Exp Cell Res.*, 2003, 291: 251-266.
- Corcoran A, Cotter TG. Redox regulation of protein kinases. *FEBS J.*, 2013 May, 280(9): 1944-1965.
- Dinkova-Kostova AT, Abramov AY. The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radic Biol Med.*, 2015 Nov, 88(Pt B): 179-88.
- Surai PF. Carnitine Enigma: From Antioxidant Action to Vitagene Regulation. Part 2. Transcription Factors and Practical Applications. *Veterinary Science*, 2015 November, 3(2): 17.
- Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, Levenon A-L. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biology*, 2013, 1(1): 45-49.
- Uesugi Sh, Muroi M, Kondoh Y, Shiono Y, Osada H, Kimura K. Allantopyrone A activates Keap1-Nrf2 pathway and protects PC12 cells from oxidative stress-induced cell death *The Journal of Antibiotics*, 2016 August 10. doi:10.1038/ja.2016.99.
- Kui L, Jian-gang G, Yan-bo S, Si-chuan H. The antioxidation of L-carnitine on renal ischemia-reperfusion injury and its underlying mechanism. *J Modern Urology*, 2012, 3: R965.
- Buelna-Chontal M, Zazueta C. Redox activation of Nrf2 & NF-κB: a double end sword? *Cell Signal*, 2013, 25: 2548-2557.
- Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.*, 2002, 53: 409-435.
- Kienesberger K, Pordes AG, Volk TG, Hofbauer R. PPAR-α agonist fenofibrate are involved in the regulation of carnitine Acetyltransferase (CrAT) mRNA levels in murine liver cells. *BMC Genomics*, 2014, 15: 514.
- Sue YM, Chou HC, Chang CC, Yang NJ, Chou Y et al. L-carnitine protects against carboplatin-mediated renal injury: AMPK and PPAR-α dependent inactivation of NF-AT. *PLoS One*, 2014, 9: e104079.
- Koc A, Ozkan T, Karabay AZ, Sunguroglu A, Aktan F. Effect of L-carnitine on the synthesis of nitric oxide in RAW 264.7 murine macrophage cell line. *Cell Biochem Funct.*, 2011 Dec, 29(8): 679-85.
- Jing L, Zhou LJ, Li WM, Zhang FM, Yuan L et al. Carnitine regulates myocardial metabolism by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α (PPARα) in alcoholic cardiomyopathy. *Med Sci Monit.*, 2011, 17: BR1-BR9.

Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

И.В. СЧАСТЛИВЦЕВ^{1,2}, к.м.н., К.В. ЛОБАСТОВ^{1,2}, к.м.н., В.Е. БАРИНОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, С.Н. ЦАПЛИН^{1,2}, к.м.н., А.В. ВОРОНЦОВА¹, Л.А. ЛАБЕРКО^{1,3}, д.м.н., профессор, Г.В. РОДОМАН^{1,3}, д.м.н., профессор, В.В. БОЯРИНЦЕВ², д.м.н., профессор

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Клиническая больница №1 (Волынская) Управления делами Президента РФ, Москва

³ Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы

ПРОДЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ

Цель исследования: оценить безопасность пролонгированной терапии венозного тромбоза ривароксабаном в сравнении со стандартной схемой лечения низкомолекулярными гепаринами (НМГ) с последующим переходом на прием варфарина.

Материал и методы: проведено проспективное наблюдательное сравнительное исследование, включившее 243 пациента с верифицированным венозным тромбозом. Контрольную группу составили 96 пациентов, которым была назначена терапия НМГ/варфарин. В основную группу было включено 147 пациентов, которым назначался ривароксабан.

Результаты: частота больших кровотечений составила 0% в основной группе против 2% в контрольной группе ($p = 0,32$). Общая частота развития геморрагических осложнений оказалась равна 10,2% в основной группе и 12,5% в контрольной ($p = 0,73$). После развития геморрагического осложнения антикоагулянтную терапию продолжили 86,7% пациентов основной группы и только 50% контрольной группы ($p = 0,049$).

Выводы: полученные нами результаты подтверждают более высокую безопасность использования ривароксабана по сравнению с варфарином в рамках продленной терапии венозного тромбоза. Эти данные согласуются с ранее опубликованными результатами исследований EINSTEIN и XALIA.

Ключевые слова: венозный тромбоз, антикоагулянтная терапия, новые оральные антикоагулянты, ривароксабан.

I.V. SCHASTLIVTSEV^{1,2}, PhD in medicine, K.V. LOBASTOV^{1,2}, PhD in medicine, V.E. BARINOV^{1,2}, MD, Prof., S.N. TSAPLIN^{1,2}, PhD in medicine, A.V. VORONTSOVA¹, L.A. LABERKO^{1,3}, MD, Prof., G.V. RODOMAN^{1,3}, MD, Prof., V.V. BOYARINTSEV², MD, Prof.

¹ SBEI HPE Pirogov Russian National Research Medical University

² FSBI Clinical Hospital No.1 (Volynskaya) of the RF President Affairs Management,

³ Municipal Clinical Hospital No. 24 of Healthcare Department of Moscow

EXTENDED THERAPY OF VENOUS THROMBOSIS BY ORAL ANTICOAGULANTS: FOCUS AT SAFETY

Study objective: to evaluate safety of prolonged therapy of venous thrombosis by rivarixaban compared to the standard scheme of therapy by low-molecular heparins (LMH) with subsequent transfer to warfarin administration.

Materials and methods. Prospective observation comparative study was conducted that included 243 patients with verified venous thrombosis. The control group included 96 patients to whom therapy by LMH/warfarin was prescribed. The major group included 147 patients to whom rivaroxaban was prescribed.

Results. The frequency of major hemorrhages reached 0% in the major group versus 2% in the control group ($p = 0.32$). The total frequency of hemorrhagic complications development amounted to 10.2% in the major group and 12.5% in the control one ($p = 0.73$). 86.7% of patients of the major group and only 50% of the control group ($p = 0.049$) continued the anticoagulant therapy after development of hemorrhagic complications.

Conclusions: the results obtained by us confirm higher safety of rovaroxaban use compared to warfarin within prolonged therapy of venous thrombosis. These data correspond to the results of the previously published studies EINSTEIN and XALIA.

Keywords: venous thrombosis, anticoagulant therapy, new oral anticoagulants, rivaroxaban.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО), включающие в себя венозный тромбоз (ВТ) и тромбоэмболию легочной артерии, являются важной медико-социальной проблемой, что обусловлено высокой частотой их развития: 1–2 случая на 1 000 населения в год [1–4].

Краеугольным камнем лечения ВТЭО является антикоагулянтная терапия, длительность которой определяется соотношением риска возникновения повторных тромбо-

тических событий и опасностью развития кровотечения. Последняя версия рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей (ACCP 10) от 2016 г. предписывает проведение антикоагулянтной терапии на протяжении неопределенно долгого времени всем пациентам с наличием повышенного риска рецидива ВТЭО при условии невысокой опасности возникновения геморрагических осложнений, в т. ч. после первого тромботического эпизода [5]. Таким образом, данные рекомендации подчеркивают важность безопасности проводимого лечения.

На протяжении многих десятилетий единственным средством для продленной терапии ВТЭО являлись антагонисты витамина К (АВК), среди которых наибольшее распространение получил варфарин. Важнейшей проблемой использования АВК является необходимость постоянного лабораторного мониторинга степени гипокоагуляции (поддержание уровня международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне), индивидуального подбора и коррекции дозы препарата.

Последние годы ознаменовались появлением более удобных и простых в применении препаратов с фиксированными дозами – новых оральных антикоагулянтов (НОАК) [6]. Одним из представителей данной группы является препарат ривароксабан, прямой оральный ингибитор Ха-фактора свертывания, который в декабре 2011 г. был разрешен к применению для лечения ВТ в Евросоюзе, в 2012 г. вошел в 9-ю редакцию американских рекомендаций АССР [7], а 19 августа 2013 г. одобрен в России для лечения ВТЭО и внесен во вторую редакцию «Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии» [8]. Рандомизированное клиническое исследование III фазы EINSTEIN показало сопоставимую эффективность и превосходящую безопасность применения ривароксабана по сравнению со стандартной схемой использования низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и АВК при продленной терапии ВТЭО [9].

В то же время особенностью рандомизированных клинических исследований является включение пациентов по строго регламентированному протоколу, ограничение изучаемых клинических сценариев и отсутствие информации о дальнейшей судьбе пациента после достижения им конечной точки (рецидив ВТЭО или кровотечение). Подобные важные данные могут быть получены только на основании анализа результатов реальной клинической практики, отраженных в проспективных наблюдательных исследованиях и регистрах пациентов.

Важнейшей проблемой использования АВК является необходимость постоянного лабораторного мониторинга степени гипокоагуляции (поддержание уровня международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне), индивидуального подбора и коррекции дозы препарата

Цель исследования: оценить безопасность пролонгированной терапии ВТ оральным антикоагулянтом ривароксабаном в сравнении со стандартной схемой введения НМГ и последующим переходом на длительный прием варфарина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Для достижения указанной цели было проведено проспективное наблюдательное сравнительное клиническое исследование с использованием

группы исторического контроля. В исследование включались пациенты, поступившие в отделение сосудистой хирургии КБ №1 УДП РФ за 2012–2015 гг. Критерии включения: инструментально подтвержденный с помощью ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) симптоматический тромбоз глубоких вен нижних конечностей, возраст не менее 18 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: клиническое подозрение на легочную эмболию, тяжелые нарушения функции печени и почек, противопоказания к антикоагулянтной терапии в связи с высоким риском кровотечения, беременность и лактация.

Срок пролонгированной антикоагулянтной терапии составлял 3 мес. для дистального тромбоза, 6 мес. для первого эпизода проксимального ВТ, неопределенного долго – для рецидивирующего ВТ и при наличии сохраняющихся факторов риска (злокачественное новообразование, паралич нижних конечностей)

В период до августа 2013 г. всем пациентам назначалась стандартная терапия НМГ/варфарин: инициально применялись лечебные дозы эноксапарина (1 мг/кг массы тела 2 р/сут в виде подкожных инъекций) с последующим переходом на пролонгированный прием АВК. При отсутствии показаний к выполнению оперативного вмешательства прием АВК начинался в течение первых 48 ч после подтверждения диагноза и совместное использование двух антикоагулянтов осуществлялось до достижения целевых значений МНО, но не менее 5 суток. В случае выполнения инвазивных процедур (имплантация кава-фильтра, пункция новообразования) прием варфарина начинали через 72 ч после операции. Эти больные составили группу исторического контроля.

С августа 2013 г. стал активно назначаться препарат ривароксабан по следующей схеме: при наличии высокой клинической вероятности ВТ начинали вводить НМГ в лечебных дозах до инструментального подтверждения диагноза. После ультразвуковой верификации тромбоза при отсутствии показаний к оперативному вмешательству или тромболитису пациента переводили на ривароксабан в течение первых 48 ч. Препарат назначали по 15 мг 2 р/сут на протяжении 3 нед. и далее – по 20 мг 1 р/сут. Первая доза препарата принималась через 24 ч после последней инъекции НМГ. В случае необходимости оперативного вмешательства или тромболитиса перевод на оральный антикоагулянт осуществляли через 48–72 ч после окончания инвазивной процедуры. Эти пациенты составили основную группу.

Срок пролонгированной антикоагулянтной терапии составлял 3 мес. для дистального тромбоза, 6 мес. для первого эпизода проксимального ВТ, неопределенного долго – для рецидивирующего ВТ и при наличии сохраняющихся факторов риска (злокачественное новообразование, паралич нижних конечностей).

На протяжении всего периода приема антикоагулянтных препаратов осуществлялось динамическое наблюдение за пациентом. На стационарном этапе лечения производился ультразвуковой мониторинг состояния венозной системы нижних конечностей в индивидуальном режиме, но не менее двух исследований за госпитализацию. На фоне назначения НМГ выполнялся контроль уровня тромбоцитов каждые 5 суток. После начала приема варфарина производили оценку значения МНО каждые 3 дня и корректировали дозу препарата до достижения целевого терапевтического диапазона (2,0–3,0). После выписки из стационара динамическое наблюдение за пациентом проводилось хирургом поликлиники, где также продолжался подбор и коррекция дозы АВК. В этот период на базе КБ № 1 осуществляли динамический клинко-инструментальный контроль за состоянием больных с периодичностью один раз в месяц, включавший изучение амбулаторной медицинской документации пациента (в т. ч. анализ показателей МНО у больных контрольной группы, а также выявление зафиксированных эпизодов геморрагических или венозных тромбоэмболических осложнений), оценку общего состояния больного, активное выявление признаков геморрагий или рецидива ВТЭО, а также проведение УЗАС для выявления повторного эпизода тромбоза.

Для оценки эффективности и безопасности терапии были использованы следующие критерии:

■ Клинко-инструментальный рецидив ВТЭО (клинические признаки легочной эмболии, клинические и ультразвуковые признаки ВТ);

■ Большие кровотечения, под которыми в соответствии с консенсусом Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) понимали: кровотечение, ассоциирующееся с падением гемоглобина на 20 г/л и более, или потребовавшее гемотрансфузии 2 и более единиц эритроцитарных сред, или локализующееся в анатомически значимых областях (полость черепа, спинномозговой канал, суставная полость, полость перикарда, ретроперитонеальное пространство и др.), или приведшее к летальному исходу [10];

■ Клинически значимые кровотечения, не соответствующие критериям «больших», но требовавшие меди-

цинского вмешательства с целью достижения гемостаза, или временной приостановки антикоагулянтной терапии, или внепланового обращения к врачу;

■ Малые кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «клинически значимых», не требовавшие обращения к врачу и приостановки антикоагулянтной терапии.

Характеристика пациентов. В основную группу было включено 147 пациентов: 68 мужчин и 79 женщин в воз-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной групп

Характеристика пациентов		Основная группа (n = 147)	Контрольная группа (n = 96)	p
Возраст (лет)		60,2 ± 14,5	62,1 ± 16,2	0,34
Проксимальная локализация ВТ (%)		64,6	58,3	0,40
Время от момента появления первых симптомов до госпитализации (сут.)		3,6 ± 3,1	4,9 ± 4,1	0,005
Индивидуальные факторы риска развития ВТЭО (%)	Возраст старше 60 лет	51,7	48,9	0,77
	Хронические заболевания вен (C2-C6 по классификации CEAP)	46,2	45,8	0,94
	Хроническая сердечная недостаточность (2–4 функциональный класс по NYHA)	30,0	36,4	0,96
	ИМТ более 25 кг/м ²	34,6	31,2	0,68
	Имобилизация нижних конечностей или пребывание в стесненных условиях (≤ 4 нед)	4,0	6,3	0,61
	Хирургическое вмешательство (≤ 4 нед)	10,8	9,3	0,87
	Травма нижних конечностей (≤ 4 нед)	12,2	9,6	0,67
	Активный онкологический процесс	9,5	8,3	0,93
	Паралич нижних конечностей	3,4	2,0	0,80
	ВТЭО в анамнезе	17,0	15,6	0,92
	Прием оральных контрацептивов	2,0	2,0	0,64
	Суммарное число факторов	2,6 ± 1,8	2,4 ± 1,9	0,41
Частота выявления клинически неспровоцированного тромбоза (%)		57,9	61,5	0,67
Продолжительность применения НМГ (сут.)		1,9 ± 1,2	8,9 ± 2,6	< 0,0001
Продолжительность стационарного лечения (сут.)		7,6 ± 2,9	10,2 ± 3,4	< 0,0001
Терапия, продолжительностью до 3 мес. (%)		36,7	42,1	0,48
Терапия, продолжительностью до 6 мес. (%)		38,8	17,7	0,0008
Терапия, продолжительностью 12 мес. и более (%)		24,5	40,2	0,01
Кумулятивная частота развития рецидива ВТЭО (%)		0,7	3,1	0,34
Общая частота развития всех геморрагических осложнений (%)		10,2	12,5	0,73
Общая частота развития больших геморрагических осложнений (%)		0	2,0	0,32
Общая частота развития клинически значимых геморрагических осложнений (%)		4,1	4,2	0,74
Общая частота развития малых геморрагических осложнений (%)		6,1	6,2	0,81

расте от 25 до 101 года (средний возраст – $60,2 \pm 14,5$ года). Проксимальный ВТ наблюдали у 95 больных (64,6%), дистальный был выявлен в 52 случаях (35,4%). Срок от начала заболевания до госпитализации в стационар составил от 1 до 14 дней, в среднем – $3,6 \pm 3,1$ суток.

После перевода на оральные антикоагулянты период непрерывной терапии на момент проведения анализа составил 3–24 мес. в основной группе и 3–36 мес. в группе исторического контроля

В группу исторического контроля было включено 96 пациентов: 46 мужчин и 50 женщин в возрасте от 26 до 93 лет (средний возраст – $62,1 \pm 16,2$ года). Проксимальный ВТ наблюдали у 56 пациентов (58,3%), дистальный был выявлен в 40 случаях (41,7%). Срок от начала заболевания до госпитализации в стационар составил от 1 до 14 дней, в среднем – $4,9 \pm 4,1$ суток.

Все пациенты при включении в исследование были оценены на предмет наличия известных факторов риска развития ВТ, при этом было обнаружено от 0 до 6 индивидуальных предрасполагающих к ВТЭО состояний (в среднем – $2,6 \pm 1,8$ в основной группе, $2,4 \pm 1,9$ в контрольной группе, $p > 0,05$), подробная характеристика которых представлена в *таблице 1*. Тромбоз расценивался как «клинически неспровоцированный» у 57,9% пациентов в основной группе и у 61,5% больных контрольной группы ($p > 0,05$).

Таким образом, группы оказались сопоставимы по возрасту, локализации тромбоза, наличию известных факторов риска ВТЭО, частоте выявления клинической провокации ВТ.

Что касается инвазивных вмешательств, то кава-фильтр был имплантирован у 26 пациентов (17,7%) основной группы и 19 больных контрольной (19,8%) группы, а рейтинг его удаления составил 42,3% и 15,8% соответственно. Катетер-управляемый тромболизис был выполнен у 5 (3,4%) пациентов основной группы.

Статистическая обработка данных произведена в программном пакете IBM SPSS Statistics v.19.0. Количес-

венные величины указаны в виде средних значений со стандартным отклонением, для относительных величин рассчитан 95%-ный доверительный интервал (ДИ) методом Вилсона. Сравнение средних производилось с помощью t-теста, а сравнение относительных величин – с помощью точного теста Фишера. Отношение рисков было рассчитано с помощью регрессии Кокса. Сравнение безопасности применения двух схем терапии осуществлялось с помощью построения кривой Каплана – Мейера и проведения лог-рангового теста. Статистически значимым принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Время инициальной терапии эноксапарином составило $1,9 \pm 1,2$ суток в основной группе против $8,9 \pm 2,6$ суток в контрольной ($p < 0,0001$). После перевода на оральные антикоагулянты период непрерывной терапии на момент проведения анализа составил 3–24 мес. в основной группе и 3–36 мес. в группе исторического контроля. Распределение пациентов по длительности предписанного лечения представлено в *таблице 1*. Для пациентов контрольной группы время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне, на основании анализа амбулаторных записей, составило 48,2%.

За период наблюдения ни у одного пациента основной или контрольной группы не возникло заболеваний или травм, потребовавших жесткой иммобилизации нижних конечностей (гипсовая повязка, скелетное вытяжение) или оперативного вмешательства. Ни один больной не выбыл из наблюдения по причине летального исхода или потери с ним связи.

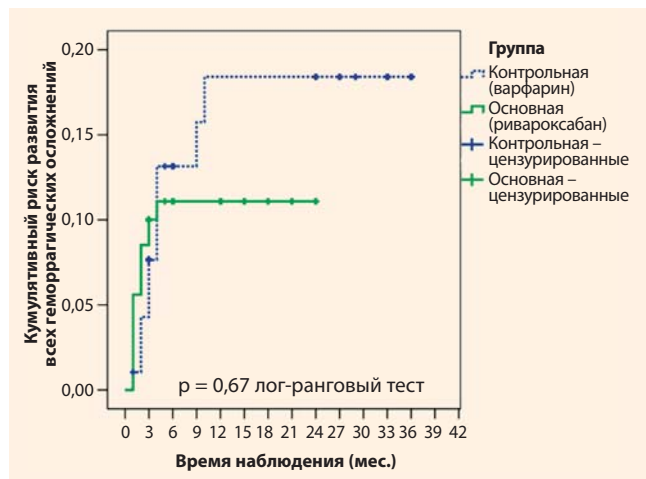
На фоне проведения продленной антикоагулянтной терапии эпизодов легочной эмболии не наблюдали ни в одной из групп. Среди пациентов, получавших ривароксабан, рецидив ВТ был выявлен в одном случае (0,7%, 95% ДИ: 0,1–3,8%), а у больных, принимающих варфарин, – в трех случаях (3,1%, 95% ДИ: 1,1–8,8%, $p = 0,34$). При этом все эпизоды повторного тромбоза произошли в течение первых 6 мес. терапии (*табл. 2*). Кумулятивный риск рецидива ВТ за период наблюдения достоверно не отличался между основной и контрольной группами, и

Таблица 2. Количество наблюдаемых пациентов и частота обнаружения тромботических и геморрагических осложнений по срокам наблюдения

Интервал наблюдения (мес.)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Количество пациентов в основной группе	147	135	91	36	36	20	12	9	4	0	0	0	0
ВТ в основной группе		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ГО в основной группе		12	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в контрольной группе	96	91	52	39	37	37	37	37	37	29	18	18	8
ВТ в контрольной группе		1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ГО в контрольной группе		4	6	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0

ВТ – рецидив венозного тромбоза, ГО – любое геморрагическое осложнение

Рисунок. Кумулятивный риск развития всех геморрагических осложнений в основной и контрольной группах. Кривые Каплана – Мейера с оценкой достоверности различий с помощью лог-рангового теста



отношение рисков для группы ривароксабана составило 0,2 (95% ДИ: 0,02–1,9, $p = 0,16$).

Общая частота развития геморрагических осложнений оказалась равна 10,2% (95% ДИ: 6,3–16,2%) в основной группе и 12,5% (95% ДИ: 7,3–20,6%) в контрольной без статистически достоверных различий (рис., табл. 2). При этом отношение рисков для группы ривароксабана составило 0,85 (95% ДИ: 0,4–1,8, $p = 0,67$). На стационарном этапе лечения, в т. ч. в период выполнения инвазивных вмешательств в рамках лечения ВТ, кровотечений не наблюдалось.

При анализе структуры осложнений было выявлено отсутствие больших геморрагий в основной группе, тогда как в контрольной группе они развились в двух случаях: 0% (95% ДИ: 0–2,6%) против 2% (95% ДИ: 0,5–7,2%, $p = 0,32$). У одного пациента, получающего варфарин, была выявлена субдуральная гематома, подлежавшая хирургической эвакуации, а у другого – массивное забрюшинное кровоизлияние, потребовавшее операции и гемотрансфузии.

Клинически значимые кровотечения в основной группе наблюдались в 4,1% (95% ДИ: 1,9–8,6%) случаев, а среди больных контрольной группы – в 4,2% (95% ДИ 1,6–10,1%) случаев. Малые кровотечения были выявлены у 6,1% (95% ДИ: 3,2–11,2%) больных основной группы и у 6,2% (95% ДИ: 2,9–13,0) пациентов контрольной. Структура осложнений представлена в таблице 3.

Среди пациентов основной группы с клинически значимыми кровотечениями в 2 из 6 случаев потребовалось преждевременное прекращение антикоагулянтной терапии, а оставшиеся больные после кратковременного перерыва продолжили лечение. При этом гемостаз по всем случаям был достигнут спонтанно на фоне прекращения приема препарата. Повторных эпизодов клинически значимых кровотечений у больных, продолжавших терапию, не наблюдалось. В контрольной группе всем пациентам с клинически значимыми кровотечениями

антикоагулянтная терапия была прекращена досрочно. При этом в одном случае потребовалась специфическая гемостатическая терапия. При наличии малых кровотечений у больных обеих групп не возникало необходимости в отмене препарата или выполнении специфических лечебных манипуляций. Таким образом, общая потребность в медицинских вмешательствах, направленных на достижение гемостаза, составила 0% в основной группе и 25% в контрольной ($p = 0,07$).

После развития геморрагического осложнения антикоагулянтную терапию продолжили 86,7% пациентов основной группы и только 50% контрольной группы ($p = 0,049$). Рецидивы кровотечений среди больных, продолжающих прием антикоагулянтов, наблюдались в 3 случаях из 13 в основной группе (23%) и в 5 случаях из 6 (83,3%) в контрольной ($p = 0,01$). Все повторные геморрагии классифицировались как малые.

При анализе сроков развития геморрагических осложнений у пациентов основной и контрольной групп было выявлено, что медиана их развития в основной группе оказалась смещена на более ранние сроки. Так, у пациентов, принимающих ривароксабан, 12 из 15 кровотечений регистрировались в первые 3 месяца антикоагулянтной терапии и еще 3 кровотечения – в срок от 4 до 6 месяцев. Продление антикоагулянтной терапии свыше 6 мес. в основной группе не приводило к появлению новых геморрагий. В то же время на фоне приема варфарина основная доля геморрагических осложнений (6 из 12) развивалась в период от 4 до 6 мес., и только 4 кровотечения возникли в

Таблица 3. Структура геморрагических осложнений в основной и контрольной группах

Вид кровотечения	Характеристика кровотечения	Основная группа, % (n)	Контрольная группа, % (n)
Большое	Субдуральная гематома	0	1 (1)
	Забрюшинная гематома	0	1 (1)
	Всего	0	2,1 (2)
Клинически значимое	Гематурия	1,4 (2)	1(1)
	Метроррагия	0,7 (1)	0
	Желудочно-кишечное кровотечение	0,7 (1)	0
	Эпистаксис	0,7 (1)	0
	Экхимоз	0,7 (1)	2,1 (2)
	Десенное кровотечение	0	1 (1)
	Всего	4,0 (6)	4,2 (4)
Малое	Экхимоз	2,0 (3)	1 (1)
	Эпистаксис	2,7 (4)	3,1 (3)
	Кровоизлияние в конъюнктиву	1,4 (2)	0
	Десенное кровотечение	0	2,1 (2)
	Всего	6,1 (9)	6,25 (6)

первые 3 мес. терапии. Еще 2 кровотечения наблюдалось спустя 10 мес. приема варфарина, причем, одно из них классифицировалось как «большое» (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день отсутствует строгий консенсус в отношении оптимальной продолжительности антикоагулянтной терапии, в особенности при наличии клинически неспровоцированного ВТ. В рамках недавно проведенного метаанализа было наглядно продемонстрировано, что риск возникновения рецидива ВТЭО после завершения антикоагулянтной терапии увеличивается в одинаковой степени вне зависимости от длительности проведенного лечения, если она составляет не менее 3 мес. [11]. На основании этих данных последняя редакция рекомендаций АССР призывает проводить лечение даже первого клинически неспровоцированного эпизода ВТЭО неопределенно долго в тех случаях, когда пациент имеет низкий или умеренный риск кровотечения и высокую опасность рецидива тромбозомболических осложнений, что подчеркивает важность в отношении безопасности подобной терапии [5].

Хорошо известно, что эффективность и безопасность длительного применения АВК определяется достижением и поддержанием показателя МНО в пределах терапевтического диапазона. Для этого был введен параметр «The time in therapeutic range» (TTR) – отношение числа дней, когда значение МНО находится в терапевтическом диапазоне, к общей продолжительности лечения. В 2012 г. вышла обзорная статья, заголовок которой четко обозначил проблему: «Терапевтический мониторинг варфарина: 70% времени в терапевтическом диапазоне лучше, что мы можем сделать?» [12]. Представленные в публикации цифры неутешительны: значение TTR в большинстве проанализированных публикаций оказалось на уровне 37–63,5%. В то же время нахождение МНО вне терапевтического диапазона не просто не обеспечивает положительный лечебный эффект, но повышает риск развития геморрагических осложнений, в т. ч. фатальных [13].

На фоне проведения продленной антикоагулянтной терапии эпизодов легочной эмболии не наблюдали ни в одной из групп. Среди пациентов, получавших ривароксабан, рецидив ВТ был выявлен в одном случае (0,7%, 95% ДИ: 0,1–3,8%), а у больных, принимающих варфарин, – в трех случаях (3,1%, 95% ДИ: 1,1–8,8%, $p = 0,34$)

Известно, что частота возникновения больших кровотечений на фоне использования варфарина составляет 2,1% на протяжении первых 3 мес. терапии (что соответствует 8,4% в год) и уменьшается до 2,7% в год в отдаленном периоде. При этом частота развития наиболее опасных внутричерепных кровоизлияний достигает 1,48% в течение первых 3 мес. использования препарата и далее уменьшается до 0,65% в год [14]. В то же время леталь-

ность при больших кровотечениях, ассоциированных с АВК, по данным ряда авторов, может составлять 9,1–11,3% и увеличиваться до 45% при внутричерепной локализации [14–16]. В рамках одного систематического обзора было показано, что у пациентов, принимающих АВК не менее 3 мес., большие кровотечения возникают с частотой 0,2% случаев в год, из которых 11,3% случаев завершаются летальным исходом. В то же время ежегодная частота развития повторных эпизодов ВТЭО после завершения антикоагулянтной терапии находится в пределах 0,3% с летальностью 3,6% [16]. Таким образом, летальность от кровотечения на фоне использования АВК превосходит таковую при возникновении рецидива ВТЭО после отмены препаратов, что является мощным сдерживающим фактором для проведения продленного лечения, даже несмотря на высокий риск возникновения рецидива тромботических событий, достигающего 40% на протяжении 10 лет [17].

Метаанализы показали, что группа НОАК характеризуется пониженным риском развития больших кровотечений по сравнению с АВК, в особенности при терапии ВТЭО

Одним из путей для повышения безопасности продленной антикоагулянтной терапии является широкое использование НОАК. Все препараты из названной группы в рамках выполненных клинических исследований III фазы оказались не менее эффективны и более безопасны при лечении ВТЭО по сравнению с традиционной схемой применения НМГ и АВК [18]. Последующие метаанализы показали, что группа НОАК характеризуется пониженным риском развития больших кровотечений по сравнению с АВК, в особенности при терапии ВТЭО [19]. Аналогичное преимущество было продемонстрировано в отношении риска развития внутричерепных кровоизлияний и летальных кровотечений [20, 21].

Что касается препарата ривароксабан, то выполненное исследование EINSTEIN показало улучшенный профиль безопасности по сравнению с НМГ/АВК при терапии ВТЭО: частота регистрации больших кровотечений на фоне применения ривароксабана была в 2 раза ниже (1,0 против 1,7% при использовании традиционной схемы лечения, $p < 0,002$) [9]. Более того, последующий анализ полученных результатов продемонстрировал, что та небольшая доля больших кровотечений, возникших на фоне приема ривароксабана, отличалась меньшей тяжестью, пониженной летальностью (7,5 против 11,1%) и требовала меньшего количества лечебных мероприятий по сравнению с таковыми, наблюдавшимися на фоне применения АВК [22]. Аналогичные цифры были получены в рамках проспективного наблюдательного исследования XALIA, которое продемонстрировало частоту возникновения больших кровотечений на уровне 0,7% (без летальных исходов) при использовании ривароксабана против 2,3% (0,1% фатальных геморрагий) на фоне стандартной терапии [23].

Таблица 4. Сравнение результатов настоящего исследования с ранее опубликованными работами

Параметр	Собственные данные	EINSTEIN [9]	XALIA [23]
Рецидив ВТЭО (%)	0,7	2,1	1,4
Большое кровотечение (%)	0	1,0	0,7
Любое зарегистрированное кровотечение (%)	10,2	9,4	11,4

Сравнение полученных нами данных с результатами исследований EINSTEIN и XALIA обнаруживает высокую сопоставимость результатов, что отражено в таблице 4.

При этом следует учесть различия в определении «клинически значимого» и «малого» кровотечения, поэтому для сравнительного анализа результатов мы предлагаем использовать обобщенную частоту геморрагических осложнений, включающую любое зарегистрированное кровотечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают более высокую безопасность использования ривароксана в рамках продленной терапии ВТ, в т. ч. сверх стандартных 3–6 мес. и согласуются с данными ранее опубликованных исследований ривароксана у пациентов с ВТЭО.



ЛИТЕРАТУРА

- Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*, 2004, 117(1): 19–25.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMJ*, 2011, 343: d4656.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2007, 5(4): 692–9.
- Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emami S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of general internal medicine*, 2006, 21(7): 722–7.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016, 149(2): 315–52.
- Van Es J, Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Buller HR. How to prevent, treat, and overcome current clinical challenges of VTE. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2011, 9(Suppl 1): 265–74.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): 7S–47S.
- Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*, выпуск 2, 2015, 9(4): 2–52. / Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. et al. Russian Clinical Recommendations on Diagnostics, Therapy, and Prevention of Venous Thromboembolic Complications. *Flebologia*, issue 2, 2015, 9(4): 2–52.
- Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *The Lancet. Haematology*, 2014, 1(1): e37–46.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2005, 3(4): 692–4.
- Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*, 2011, 342: d3036.
- Lader E, Martin N, Cohen G, Meyer M, Reiter P, Dimova A et al. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 2012, 37(4): 375–7.
- Mearns ES, Kohn CG, Song JS, Hawthorne J, Meng J, White CM et al. Meta-analysis to assess the quality of international normalized ratio control and associated outcomes in venous thromboembolism patients. *Thrombosis research*, 2014, 134(2): 310–9.
- Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 2003, 139(11): 893–900.
- Punthakee X, Doobay J, Anand SS. Oral-anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Thrombosis research*, 2002, 108(1): 31–6.
- Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*, 2010, 152(9): 578–89.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*, 2007, 92(2): 199–205.
- Roussin A. Effective management of acute deep vein thrombosis: direct oral anticoagulants. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 2015, 34(1): 16–29.
- Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Pekler G, Mushiyeve S, Pastori LJ et al. New oral anticoagulants in patients with cancer: current state of evidence. *American journal of therapeutics*, 2015, 22(6): 460–8.
- Skaistis J, Tagami T. Risk of Fatal Bleeding in Episodes of Major Bleeding with New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 2015, 10(9): e0137444.
- Caldeira D, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 2015, 262(3): 516–22.
- Eerenberg ES, Middeldorp S, Levi M, Lensing AW, Buller HR. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2015, 13(9): 1590–6.
- Agno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *The Lancet. Haematology*, 2016, 3(1): e12–21.

Доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике в лечении пациентов с ТГВ и ТЭЛА¹⁻³



Быстрое и эффективное лечение с 1-го дня и в течение 3-х недель самого высокого риска рецидива ВТЭО^{a,1,2,4}



Снижение риска больших кровотечений в 2 раза по сравнению с эноксапарином / АВК^{b,1}



Удобный однократный прием для длительной защиты от рецидивов ВТЭО^{c,2}

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной

недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоте-

чивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боли в конечностях*, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)*, носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* Регистрировались после больших ортопедических операций.

** Регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин <55 лет. Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.

*Под быстрым лечением понимается быстрое начало действия в первые часы от момента приема ривароксабана (максимальная концентрация ривароксабана достигается через 2–4 часа после приема таблетки).

^bЧастота клинически значимых кровотечений была сопоставима при применении Ксарелто® и терапии эноксапарин + АВК.

*Под длительной защитой и профилактикой понимается профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА после 21-го дня лечения.

Литература: 1. Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis J.* 2013; 11(1): 21. 2. Xarelto (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 3. IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2015. 4. Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D. et al. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Thromb. Res.* 2013; 132(4): 420–6.

L.RU.MKT.GM.01.2016.0808

А.М. ПАНТЕЛЕЕВ^{1,2}, д.м.н., О.В. НИКУЛИНА¹, М.С. ДРАЧЕВА¹, О.В. ПАНТЕЛЕЕВА³¹ Городская туберкулезная больница №2, Санкт-Петербург² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова³ Городской центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург

КРИТЕРИИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Традиционно используемые во фтизиатрической практике подходы к выявлению туберкулеза не могут быть применены в популяции больных ВИЧ-инфекцией из-за особенностей течения и форм туберкулеза, развивающихся в условиях иммуносупрессии. Нами проведен анализ 1 057 случаев впервые выявленного туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией по характеру выявления заболевания, формам туберкулезного процесса в зависимости от исходного уровня иммунного статуса. В подавляющем большинстве случаев (81,7%) туберкулез был выявлен при обращении за медицинской помощью. Установлено, что 71,7% больных проходили флюорографическое обследование менее чем за один год до выявления туберкулеза, а половина из них – менее чем за 6 мес., что позволяет говорить о низкой информативности флюорографического обследования у пациентов с ВИЧ-инфекцией даже с интервалом два раза в год. Установлено, что наиболее частой формой раннего выявления туберкулеза является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, который нужно рассматривать как критерий своевременности выявления туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, раннее выявление туберкулеза.

A.M. PANTELEEV^{1,2}, MD, O.V. NIKULINA¹, M.S. DRACHEVA¹, O.V. PANTELEEVA³¹ Municipal Tuberculosis Hospital No.2, Saint-Petersburg² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University³ Municipal Center on AIDS and Infectious Disease Prevention and Control, Saint-Petersburg

CRITERIA OF MODERN TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS IN HIV-INFECTION PATIENTS

Approaches traditionally used in phthisiological practice to determine tuberculosis can't be used for population of HIV-infection patients due to peculiarities of the course and forms of tuberculosis developing in conditions of immunological suppression. We analyzed 1 057 cases of the first diagnosed tuberculosis in HIV-infection patients by the nature of the disease diagnostics, forms of the tuberculosis process depending on the initial level of the immune status. In the overwhelming majority of cases (81.7%) tuberculosis was diagnosed when the patient sought medical aid. It was established that 71.7% of patients underwent the chest X-ray in less than a year before tuberculosis diagnosis and a half of them – in less than 6 month, which allows speaking about the low informative value of the chest X-ray for HIV patients even with the interval two times per year. It was established that the most frequent form of early tuberculosis diagnostics is tuberculosis of intrathoracic lymphatic nodes that should be considered as a criteria of timeliness of tuberculosis identification in HIV persons.

Keywords: HIV-infection, tuberculosis, early tuberculosis diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Общепринятое представление о своевременном, или раннем, выявлении туберкулеза основано на малых сроках выявления процесса от начала его развития, характеристиках изменений в пораженном органе, диагностике форм туберкулезного процесса ограниченной распространенности в легочной ткани, отсутствии деструктивных изменений. К таковым традиционно относят очаговый, ограниченный инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких, туберкулезный плеврит. С бактериологической точки зрения к своевременно выявленным формам туберкулеза причисляют случаи туберкулеза без бактериовыделения. Важным критерием своевременности выявления туберкулеза является диагностика этого заболевания на бессимптомном этапе при выполнении профилактических осмотров или при клиническом минимуме обследования.

В условиях разрастающейся эпидемии туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией важной диагностической

проблемой является вопрос не только о быстрой и точной диагностике, но и о возможности раннего выявления, опорных критериях своевременной диагностики этого заболевания, развивающегося в условиях иммуносупрессии.

В диагностике туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции существует несколько трудностей. С одной стороны, это нетипичность проявлений заболевания, часто затрудняющая быструю диагностику. С другой стороны, остропрогрессирующий характер туберкулеза, требующий быстрой постановки диагноза. При этом задержка в диагностике туберкулеза в начале лечения существенно повышает смертность больных с ВИЧ-инфекцией.

По данным большинства авторов, туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией выявляется при обращении [1]. Так, С.Ю. Красноборова (2008) указывает, что 86,8% случаев туберкулеза выявлено при обращении за медицинской помощью [2]. В работе В.Н. Зиминной (2010) продемон-

стрировано, что 24,4% больных туберкулезом, выявленным на фоне ВИЧ-инфекции, указывали на прохождение рентгенологического обследования органов грудной клетки в последние 6 мес. до выявления туберкулеза [3]. А.И. Щелканова с соавт. (2010) отмечает малую информативность флюорографии и обзорной рентгенографии органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией при обследовании на туберкулез [4]. В работе A.W. Asimos с соавт. (1996) подчеркивается, что рентгенологические критерии диагностики туберкулеза легких у лиц без ВИЧ-инфекции не подходят для постановки диагноза у лиц с ВИЧ-инфекцией [5].

В условиях разрастающейся эпидемии туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией важной диагностической проблемой является вопрос не только о быстрой и точной диагностике, но и о возможности раннего выявления, опорных критериях своевременной диагностики этого заболевания, развивающегося в условиях иммуносупрессии

Рентгенологические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависят от степени иммуносупрессии. Так, у больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, при уровне CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл, находят типичные изменения, характерные для туберкулеза без ВИЧ-инфекции [6–8]. Основные трудности диагностики туберкулеза отмечаются у больных с выраженной иммуносупрессией при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл.

Необходимо отметить, что описание форм туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в литературных источниках носит достаточно неопределенный характер. Большинство рекомендаций упоминают «атипичную» рентгенологическую картину, представленную выпотом в плевральную полость, вовлечением нижних отделов легких, вовлечением внутригрудных лимфатических узлов и «интерстициальными инфильтратами» [3, 9, 10]. Данная трактовка не позволяет клиницистам определить четкие критерии рентгенологической диагностики туберкулеза.

ЦЕЛЬ

Оценить критерии и возможность своевременной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 1 057 больных с впервые выявленным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции, проходивших лечение в специализированном отделении туберкулеза и ВИЧ-инфекции Городской туберкулезной больницы №2 Санкт-Петербурга в период 2007–2013 гг. Анализировались обстоятельства выявления туберкулеза, а также клинические формы специфиче-

ского процесса у больных. У 785 пациентов с впервые выявленным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции проанализирована давность предыдущего флюорографического обследования. Для уточнения отличий в анализируемых параметрах в зависимости от степени иммуносупрессии из исследуемой группы выделено две подгруппы: подгруппа А, состоявшая из 643 больных с уровнем CD4-лимфоцитов на момент выявления туберкулеза менее 200 кл/мкл, и группа Б, состоявшая из 178 пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл.

В исследуемой группе преобладали лица мужского пола (74,7%). Средний возраст больных составил 32 года. Постоянное место работы имели только 18,3% больных. Основным путем заражения ВИЧ был парентеральный (81,9% больных). При этом активное употребление наркотических веществ продолжалось в период выявления туберкулеза у 44,0% пациентов исследуемой группы.

Статистический анализ проводился с помощью программы PASW Statistics 18.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обращении за медицинской помощью туберкулез был выявлен у 864 (81,7%) больных. Частота выявления туберкулеза при клиническом минимуме обследования составила 11,4% (121 больной). При профилактическом осмотре туберкулез был выявлен только у 6,8% (72 больных). По сравнению с больными на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (подгруппа Б) у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл (подгруппа А) туберкулез достоверно чаще диагностировался при обращении за медицинской помощью (64,6 и 88,2% соответственно, $p < 0,05$). При этом у больных с выраженной иммуносупрессией (подгруппа А) туберкулез при профилактическом осмотре был выявлен лишь в 3,7% случаев (табл. 1).

Таблица 1. Обстоятельства выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Обстоятельства выявления туберкулеза	Подгруппа А, %	Подгруппа Б, %	Все случаи, %
При обращении	88,2	64,6	81,7
При клинич. минимуме	8,1	18,5	11,4
При проф. осмотре	3,7	16,9	6,8

Проанализированы данные о темпе начала заболевания у 864 больных туберкулезом, выявленным при обращении за медицинской помощью. Острое начало заболевания отмечали 305 (35,3%) больных, постепенное – 559 (64,7%). У больных подгруппы А острое начало заболевания регистрировали несколько чаще, чем у больных подгруппы Б (35,8 и 29,6% соответственно, различия достоверны). Средняя давность от появления симптомов заболевания до обращения за медицинской помощью

составила 2,4 и 2,3 мес. соответственно, не имея отличий в исследуемых подгруппах.

При анализе данных о сроках предыдущего рентгенологического обследования органов грудной клетки установлено, что 71,7% (563) больных проходили флюорографическое обследование менее чем за один год до выявления туберкулеза. Причем у 286 (50,8%) срок со времени предыдущего флюорографического обследования до выявления туберкулеза составил от 3 до 6 мес. Следует обратить внимание на тот факт, что у 136 больных (47,6% от числа больных с давностью ФЛГ менее 6 мес.) при выявлении туберкулеза он носил генерализованный характер. У 3,3% (26) давность составила до 2 лет, у 11,1% (87) – до 3 лет. И только 13,9% (109) больных указывали на срок рентгеновского обследования органов грудной клетки более 3 лет. В подгруппе А регистрировали предыдущее обследование менее одного года назад несколько чаще, чем в подгруппе Б (71,7 и 65,7% соответственно, различия недостоверны).

Контакт с больными туберкулезом был установлен в 51,4% случаев (543 из 1 057 больных). Наиболее частым видом являлся контакт в местах лишения свободы (78,3%). Средняя давность между освобождением из МЛС и выявлением туберкулеза составила три года. У больных исследуемых подгрупп достоверных различий в частоте и структуре контакта выявлено не было, однако у больных с низким иммунным статусом средний интервал между освобождением из учреждений пенитенциарной системы был меньше, чем у пациентов с высоким уровнем CD4-лимфоцитов ($3,2 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,5$ года соответственно, различия недостоверны).

При выявлении туберкулеза первично-генерализованные формы были установлены у 524 (49,6%) больных. Частота таковых в подгруппах А и Б отличалась достоверно, чаще встречаясь у пациентов с низким иммунным статусом (379 – 58,9% и 34 – 19,1% соответственно, $p < 0,001$).

Важно отметить, что из 563 больных, проходивших флюорографическое обследование менее одного года назад, в 285 (50,6%) случаях при выявлении туберкулеза

была установлена более чем одна локализация туберкулезного процесса. Закономерно данная тенденция была более выраженной у пациентов подгруппы А по сравнению с больными подгруппы Б (61,6 и 16,7% соответственно, $p < 0,0005$).

В структуре туберкулеза органов дыхания наиболее часто регистрировали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 43,8%, тогда как диссеминированный туберкулез легких только в 25,2% случаев, инфильтративный туберкулез легких – 23,1% (табл. 2).

В структуре туберкулеза органов дыхания всей исследуемой группы наиболее часто регистрировали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 43,8%, тогда как диссеминированный туберкулез легких только в 25,2% случаев, инфильтративный туберкулез легких – 23,1%. Следует обратить внимание, что очаговый туберкулез легких как одна из наиболее ранних форм туберкулеза практически не встречался в исследуемой группе пациентов (0,7% всех форм). У больных подгруппы Б, с высоким уровнем CD4-лимфоцитов, ко времени выявления туберкулеза закономерно наиболее часто регистрируемой формой был инфильтративный туберкулез легких, тогда как у пациентов с выраженной иммуносупрессией более чем в половине случаев (51,0%) туберкулез органов грудной клетки реализовался со специфического поражения внутригрудных лимфатических узлов.

Основные трудности диагностики туберкулеза отмечаются у больных с выраженной иммуносупрессией при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл

Из 1 057 больных с впервые выявленным туберкулезом только 343 (26,8%) подходили под общепринятые критерии раннего выявления туберкулеза (были исключены случаи казеозной пневмонии, фиброзно-кавернозного и кавернозного, милиарного туберкулеза легких, а также

Таблица 2. Клинические формы туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией

Клинические формы туберкулеза органов дыхания	Все случаи		Подгруппа А (CD4 менее 200 кл/мкл)		Подгруппа Б (CD4 более 350 кл/мкл)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Очаговый	7	0,7	4	0,6	1	0,6
Туберкулез ВГЛУ	463	43,8	328	51,0	52	29,2
Туберкулезный плеврит	2	0,2	0	-	2	1,1
Милиарный туберкулез легких	57	5,4	34	5,3	5	2,8
Диссеминированный туберкулез легких	266	25,2	159	24,7	33	18,5
Инфильтративный туберкулез легких	247	23,4	113	17,6	81	45,5
Казеозная пневмония	9	0,9	5	0,8	2	1,1
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	6	0,6	0	-	2	1,1

Таблица 3. Структура форм раннего выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Клинические формы туберкулеза	Случаи			
	без деструкций легочной ткани		в т. ч. без бактериовыделения и деструкций в легочной ткани	
	Абс.	%	Абс.	%
Очаговый туберкулез легких	4	1,1	4	2,3
Инфильтративный туберкулез легких	51	14,9	29	16,5
Туберкулезный плеврит	15	4,4	15	8,5
Туберкулез ВГЛУ	201	58,6	92	52,3
Ограниченный диссеминированный туберкулез легких	72	21,0	36	20,4
Все больные	343	100,0	176	100,0

случаи туберкулеза с генерализацией). В результате проведен анализ частоты оставшихся пяти форм туберкулеза (очаговый туберкулез легких, инфильтративный туберкулез легких, туберкулезный плеврит и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, ограниченный диссеминированный туберкулез легких). Наиболее часто регистрируемой формой туберкулеза органов грудной клетки, подходившей под критерии раннего выявления, был туберкулез ВГЛУ, встречавшийся в 58,6% случаев. Второй по частоте формой явился ограниченный диссеминированный туберкулез легких (ограниченная диссеминация в верхушках легких), встречавшийся только в 21,0% случаев.

Очаговый туберкулез легких в структуре форм раннего выявления встречался только в 1,1% случаев (табл. 3).

Поскольку в большинстве случаев туберкулез выявляется при проведении рентгенологического обследования органов грудной клетки, а бактериологическое исследование мокроты проводится после выявления рентгенологической патологии, проведен сравнительный анализ случаев, соответствующих «рентгенологическим» критериям раннего выявления туберкулеза и случаев, подходивших под «лабораторно-рентгенологические» критерии (отсутствие бактериовыделения в дополнение к вышеуказанным рентгенологическим критериям). В обеих подгруппах наиболее часто регистрировали туберкулез ВГЛУ, встречавшийся в 58,6 и 52,3% случаев соответственно и ограниченный диссеминированный туберкулез легких (21,0 и 20,6%), тогда как очаговый туберкулез легких составил только 1,1 и 2,3% случаев (табл. 3).

Для определения критериев раннего выявления туберкулеза у больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции проведен анализ форм туберкулеза у больных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл и 200 и более кл/мкл (табл. 4).

Как в группе больных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, так и в группе больных с CD4-лимфоцитами более 200 кл/мкл наиболее часто регистрировали туберкулез ВГЛУ (61,1 и 58,5% соответственно). У больных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл очаговый туберкулез легких, как «малая» форма туберкулеза не встречалась, при уровне CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл частота его регистрации составила только 2,1%. Второй по частоте формой туберкулеза у больных с уровнем CD4-лимфоцитов как менее 200 кл/мкл, так и более 200 кл/мкл составил ограниченный диссеминированный туберкулез легких (24,6 и 15,8% соответственно) (табл. 4).

Таблица 4. Структура форм раннего выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов

Формы туберкулеза	CD4-лимфоциты менее 200 кл/мкл				CD4-лимфоциты более 200 кл/мкл			
	Случаи без деструкций легочной ткани		Случаи без бактериовыделения и деструкций в легочной ткани		Случаи без деструкций легочной ткани		Случаи без бактериовыделения и деструкций в легочной ткани	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Очаговый туберкулез легких	0	-	0	-	2	1,3	2	2,1
Инфильтративный туберкулез легких	16	11,9	9	13,8	19	12,7	12	12,6
Туберкулезный плеврит	2	1,5	2	3,1	8	5,3	8	8,4
Туберкулез ВГЛУ	86	63,7	38	58,5	93	62,0	58	61,1
Ограниченный диссеминированный туберкулез	31	22,9	16	24,6	28	18,7	15	15,8
Всего больных	135	100,0	65	100,0	150	100,0	95	100,0

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Полученные в результате анализа группы пациентов с впервые выявленным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции данные позволяют полагать, что развитие туберкулеза у больных с иммунодефицитом происходит чрезвычайно быстрыми темпами. В результате более 80% случаев туберкулеза выявляются при обращении за медицинской помощью (т. е. несвоевременно).

Эффективность плановых профилактических осмотров на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией чрезвычайно низка (6,8%), что объясняется, с одной стороны, характеристиками самого туберкулеза, развивающегося в условиях иммуносупрессии. С другой стороны, асоциальный образ жизни большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией приводит к позднему обращению за медицинской помощью и, соответственно, позднему выявлению туберкулеза.

Наиболее низкая эффективность профилактического обследования была установлена у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (3,9% выявленных при профилактическом осмотре). С учетом полученных данных ориентироваться на данный метод выявления туберкулеза у данной категории больных не представляется возможным.

Одним из опорных фтизиатрических критериев в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза является давность предыдущего рентгенологического обследования органов грудной клетки. В соответствии с российским федеральным законодательством кратность флюорографического обследования для лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляет 6 мес. [СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза»]. Проведенный нами ана-

лиз сроков предыдущего флюорографического обследования продемонстрировал низкую диагностическую значимость данного временного интервала: более чем у 1/3 пациентов туберкулез был выявлен в шестимесячный межфлюорографический период. При этом за столь короткий период туберкулез не только развился, но и произошла его генерализация.

Одним из опорных фтизиатрических критериев в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза является давность предыдущего рентгенологического обследования органов грудной клетки

Таким образом, ориентация на давность предыдущего обследования органов грудной клетки у больного с симптомами интоксикации не позволяет своевременно установить диагноз туберкулеза.

Так как для выявления увеличенных лимфатических узлов средостения необходима высокая детализация рентгеновского изображения, целесообразно для проведения скрининга на туберкулез использовать обзорную рентгенографию органов грудной клетки или цифровую флюорографию, позволяющие детально проанализировать состояние корней легких.

Критерием своевременного (раннего) выявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, особенно на стадии выраженного иммунодефицита, является выявление туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. У больных с относительно сохранными значениями иммунного статуса типичным является выявление ограниченно-го диссеминированного туберкулеза легких.



ЛИТЕРАТУРА

1. Левагина Е.Ю. и др. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в Самаре. *Туберкулез и болезни легких*, 2011, 5: 23./Levagina E.Y. et al. Tuberculosis in HIV-infected patients in Samara. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, 5: 23.
2. Красноборова С.Ю. Особенности клиники и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Приоритетные направления в обеспечении результативности системы противотуберкулезных мероприятий в современных эпидемиологических условиях: материалы науч.-практ. конференции, Екатеринбург, 2008: 143–146./Krasnoborova S.Y. Peculiarities of clinics and diagnostics of tuberculosis in HIV patients. Priority spheres to provide efficiency of anti-tuberculosis measures system in modern epidemiological conditions: materials of scientific and practical conference, Yekaterinburg, 2008: 143–146.
3. Зими́на В.Н. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний. *Инфекционные болезни*, 2010, 8(3): 5–8./Zimina V.N. et al. Generalized tuberculosis in HIV patients at the secondary disease stage. *Infektsionnye Bolezni*, 2010, 8(3): 5–8.
4. Щелканова А.И. и др. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив*, 2004, 4: 20–24./Schelkanova A.I. et al. Peculiarities of HIV-combined tuberculosis. *Terapevtichesky Arkhiv*, 2004, 4: 20–24.
5. Asimos AW et al. Radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in severely immunosuppressed HIV-seropositive patients. *Am. J. Emerg. Med.*, 1996, 14(4): 359–363.
6. Burman WJ et al. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. *Semin. Respir. Infect.*, 2003, 18(4): 263–271.
7. Фоменкова Н.В. Клиническая и лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с различными формами туберкулеза: Автореф... дис. канд. мед. наук. СПб., 2004. 26 с./Fomenkova N.V. Clinical and laboratory characteristics of HIV-infection combined with various tuberculosis forms: Abstract of thesis of the PhD in medicine, SPb, 2004, 26 p.
8. Picon PD et al. Differences in the clinical and radiological presentation of intrathoracic tuberculosis in the presence or absence of HIV infection. *J. Bras. Pneumol.*, 2007, 33(4): 429–436.
9. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинко-морфологические и эпидемиологические аспекты. *Проблемы туберкулеза*, 2002, 6: 30–33./Frolova O.P. Tuberculosis in HIV patients: clinical morphological and epidemiological aspects. *Problemy Tuberkulyoza*, 2002, 6: 30–33.
10. Marchie TT et al. Comparing the level of CD4 T lymphocytes, to pulmonary features of tuberculosis in HIV patients in a local hospital. *Niger. J. Clin. Pract.*, 2010, 13(3): 254–259.

ДОРИПЕНЕМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

На сегодняшний день одной из наиболее распространенных проблем в медицине является антибиотикорезистентность. Это относится как к внутрибольничным (нозокомиальным), так и к внебольничным инфекциям. Данная проблема является общей для экономически развитых стран всего мира и по своей сути должна стоять в одном ряду с вопросами угрозы национальной безопасности. В России ежегодная смертность от нозокомиальной инфекции остается высокой, и, к сожалению, данный показатель год от года не уменьшается [1].

Ключевые слова: осложненные инфекции, урологические заболевания, антибиотикорезистентность, бета-лактамазы, карбапенемы, дорипенем.

G.G. KRIVOBORODOV, MD, Prof., E.I. TUR

Russian Scientific and Research Center of Gerontology

DORIPENEM IN THERAPY OF PATIENTS WITH COMPLICATED UROLOGIC INFECTION

Currently, one of the most common issues in medicine is antibiotics resistance. This relates to nosocomial and to community-acquired infections. This problem is common for economically developed countries of the whole world and in its significance must be placed side by side with issues of the threat to national security. In Russia annual mortality from nosocomial infection remains high and, unfortunately, this indicator doesn't reduce from year to year [1].

Keywords: complicated infections, urological diseases, antibiotic resistance, beta-lactamase, carbapenems, doripenem.

Антибиотикорезистентность представляет собой естественный эволюционный ответ микроорганизма на использование антибактериальных препаратов. При этом лежащие в основе такого ответа приспособительные механизмы во многом являются движущей силой эволюции биологических организмов. Известно, что антибиотикорезистентность – это причина более частых рецидивов инфекционных заболеваний, развития тяжелых инфекционных осложнений, а также высокой смертности больных. В первую очередь это касается нозокомиальных инфекций, особенно у пациентов в условиях послеоперационных палат, а также отделений реанимации и интенсивной терапии [2].

Механизмы антибиотикорезистентности развиты у всех типов бактерий, однако у грамотрицательных микроорганизмов они наиболее выражены. Необходимо отметить, что самой распространенной на сегодняшний день является защита микроорганизмов против т. н. бета-лактамовых антибиотиков [2]. Как известно, бета-лактамовое кольцо входит в состав молекул антибиотиков разных групп, а именно пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов. В настоящее время существуют три наиболее изученных и понятных механизма развития резистентности грамотрицательных бактерий к бета-лактамовым антибиотикам: выработка фермента бета-лактамазы; приобретение герметичности бактериальной стенки путем закрытия мембранных каналов (наиболее распространенный механизм *Pseudomonas aeruginosa* к действию карбапенемов); активное удаление антибиотиков из бактериальной клетки с помощью

специальных помп (данный механизм лежит в основе формирования резистентности к различным группам антибиотиков) [2]. У ряда микроорганизмов существует т. н. расширенный спектр бета-лактамаз, прежде всего это относится к *E. coli*, *Klebsiella* и *Proteus species*. Такие бета-лактамазы могут отличаться друг от друга лишь какой-либо одной аминокислотой в полипептидной последовательности [3]. Даже такие незначительные изменения в структуре фермента способствуют выработке стойкой резистентности к широкому спектру бета-лактамовых антибиотиков. Заслуживает внимания тот факт, что широкое использование цефалоспоринов 3-го поколения, а также фторхинолонов является фактором риска развития бета-лактамаз расширенного спектра [4, 5].

Еще один вид бета-лактамаз – т. н. карбапенемазы, продуцируемые грам-отрицательными бактериями. Согласно классификации бета-лактамаз Ambler, представители карбапенемаз относятся к классам A, B и D и включают металло-бета-лактамазы класса B, относящиеся к группам IMP, VIP и SPM; ферменты класса A, относящиеся к группам SME, NMC/IMI и KPC, а также некоторые ферменты класса D (OXA) [6]. Хорошо известно, что вышеуказанные энзимы могут также расщеплять посредством гидролиза как пенициллины, так и цефалоспорины. Несмотря на тот факт, что на сегодняшний день имеет место широкий ряд различных карбапенемаз, существует точка зрения, что они не являются специфичными к какому-либо конкретным представителям карбапенемов [7]. Кроме этого, есть предположения, что для формирования устойчивости к карбапенемам необходимо наличие нескольких механизмов

резистентности [8]. Поэтому карбапенемы остаются до настоящего времени перспективными антибактериальными препаратами для лечения инфекционных процессов различной локализации [9].

Одним из таких лекарственных средств является синтетический антибактериальный препарат дорипенем, относящийся к карбапенемам – группе бета-лактамов антибиотиков. Как и другие карбапенемы (имипенем, меропенем), дорипенем имеет бактерицидную активность в отношении широкого спектра микроорганизмов – аэробных грамположительных и грамотрицательных, анаэробных бактерий, а также неферментирующих бактерий, таких как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Широкий спектр активности карбапенемов обусловлен их природной устойчивостью практически ко всем бета-лактамазам. Это уникальное свойство карбапенемов обеспечивается за счет наличия в их молекуле атома углерода в положении 1 и транс- α -1-гидроксиэтилзамещающей группы в позиции 6 [10]. Наличие сульфамониламинотетрагидропирролидилтиогруппы в положении C2 молекулы дорипенема обуславливает его высокую активность в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий. Кроме того, молекула дорипенема содержит 1- β -метильную боковую цепь, что предотвращает гидролиз дорипенема под воздействием почечной дегидропептидазы-1 [11, 12].

Необходимо отметить, что самой распространенной на сегодняшний день является защита микроорганизмов против т. н. бета-лактамов антибиотиков

Механизм действия дорипенема, впрочем, как и всех других бета-лактамов антибиотиков, заключается в нарушении синтеза клеточной стенки бактерий. Происходит это за счет связывания и нарушения функции пенициллин-связывающих белков, представляющих собой ферменты транспептидазы. Последние, как известно, отвечают за синтез бактериальной клеточной стенки [10]. Установлено, что дорипенем отличается высоким сродством к специфическим пенициллин-связывающим белкам. В сравнении с имипенемом и меропенемом он демонстрирует в ряде исследований высокую эффективность при лечении инфекций, вызванных резистентными штаммами синегнойной палочки [13, 14]. При этом важно помнить, что карбапенемы не эффективны в отношении метициллин-резистентных штаммов стафилококков, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, атипичных микроорганизмов и коринобактерий. В связи с этим актуальными являются исследования, которые показывают синергизм дорипенема с ванкомицином и тейкопланином, в отношении штаммов метициллин-резистентных стафилококков, что позволяет обосновать, в случае необходимости, комбинированное назначение антибиотиков [15].

Распределение C_{max} (средние значения пиковой концентрации) и AUC (площадь под кривой) изменяются линейно в диапазоне доз 500 мг – 1 г при в/в инфузии в течение 1 или 4 ч. У пациентов с нормальной функцией

почек не обнаружено признаков кумуляции дорипенема после многократных внутривенных инфузий 500 мг или 1 г каждые 8 ч на протяжении 7–10 дней. Установлена низкая степень связывания препарата с белками плазмы – 8,1%, и этот показатель не зависит от концентрации дорипенема в плазме крови. Принимая во внимание этот факт, понятно, что концентрация белка в крови больного не оказывает существенного влияния на антимикробную активность дорипенема. Объем распределения дорипенема – 16,8 л, что близко к объему внеклеточной жидкости у человека (18,2 л) [16].

Показано, что дорипенем хорошо проникает в различные ткани и жидкости организма. В частности, исследовано его проникновение и накопление в ткани матки, предстательной железы, желчного пузыря и моче, а также ретроперитонеальной жидкости. В указанных тканях и жидкостях концентрация дорипенема превышала минимально ингибирующие концентрации [17].

Биотрансформируется препарат в микробиологически неактивный метаболит преимущественно под действием дегидропептидазы-I. Период полувыведения дорипенема, как и других карбапенемов, составляет около 1 ч. Дорипенем выводится из организма преимущественно почками в неизменном виде как путем клубочковой фильтрации, так и путем активной канальцевой секреции. Около 70 и 15% введенной дозы дорипенема выводится с мочой в неизменном виде и в виде неактивного метаболита соответственно и менее 1% выводится через кишечник [18, 19].

Показаниями для применения дорипенема являются нозокомиальная пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), осложненная интраабдоминальная инфекция, а также осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит, в т. ч. с сопутствующей бактериемией.

Как уже было отмечено ранее, несмотря на тот факт, что дорипенем близок по своему строению и свойствам к меропенему, он обладает более высокой активностью в отношении *P. aeruginosa* [20].

Препарат вводят внутривенно. При нозокомиальной пневмонии, включая связанную с ИВЛ, по 500 мг каждые 8 ч, время инфузии 1 или 4 ч, длительность терапии – 7–14 дней. Осложненные интраабдоминальные инфекции и осложненные инфекции мочевыводящей системы, включая пиелонефрит по 500 мг каждые 8 ч, время инфузии 1 ч, длительность терапии – 5–14 и 10 дней соответственно [21].

Вышеуказанные показания для применения дорипенема были определены на основании ряда клинических исследований.

Так, согласно данным клинического исследования, проведенного в 2008 г. Chastre J. et al., куда были включены пациенты с пневмонией, связанной с ИВЛ, дорипенем показал клиническую эффективность не ниже имипенема. В данном исследовании 264 пациента получали внутривенные инфузии дорипенема, а 267 – инфузии имипенема. Оказалось, что у пациентов с выделенной *P. aeruginosa* частота клинического излечения после при-

менения дорипенема была выше (80,0 против 42,9%). Частота микробиологического излечения была 65,0% (дорипенем) и 37,5% (имипенем) соответственно [22].

В 2009 г. Jenkins S.G. et al. провели метаанализ результатов изучения эффективности и безопасности дорипенема и препаратов сравнения у пациентов с синегнойными инфекциями в четырех клинических исследованиях III фазы, проходивших с 2004 по 2006 г. Общее количество больных, получавших дорипенем в указанный промежуток времени, составило 979 человек, 970 пациентов получали препараты сравнения. К последним относились меропенем и пиперацillin/тазобактам. Показанием к применению препаратов являлись осложненные интраабдоминальные инфекции, нозокомиальная пневмония/пневмония, связанная с ИВЛ, вызванные *P. aeruginosa*. В результате анализа авторы установили, что частота клинически успешного лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, при осложненных интраабдоминальных инфекциях и нозокомиальной пневмонии (в том числе связанной с ИВЛ) после терапии дорипенемом составила 78,7 (37/47) и 59,6% (31/52) соответственно по сравнению с 74,3 (26/35) и 32,8% (19/58) соответственно для препаратов сравнения ($p < 0,05$). Частота микробиологической эрадикации также была выше при использовании дорипенема, однако различия не достигали статистической значимости. Разница (дорипенем минус препарат сравнения) в частоте клинически успешного лечения между дорипенемом и препаратами сравнения составила 16,0% ($p \leq 0,05$), разница в частоте микробиологической эрадикации – 9,1% ($p \leq 0,05$). Доли пациентов, у которых в результате лечения развивались одно и более нежелательных явлений или серьезных нежелательных явлений, были схожи при терапии дорипенемом и препаратами сравнения.

Несмотря на тот факт, что на сегодняшний день имеет место широкий ряд различных карбапенемов, существует точка зрения, что они не являются специфичными к какому-либо конкретным представителям карбапенемов. Есть предположения, что для формирования устойчивости к карбапенемам необходимо наличие нескольких механизмов резистентности

Таким образом, авторы работы сделали вывод о том, что частота клинически успешного лечения осложненных интраабдоминальных инфекций и нозокомиальной пневмонии (в т. ч. связанной с ИВЛ), вызванных *P. aeruginosa*, говорит в пользу дорипенема, а также об относительных преимуществах дорипенема в сравнении с изученными препаратами для терапии инфекций обоих видов [23].

В 2008 г. были представлены данные многоцентрового рандомизированного исследования о применении дорипенема у больных с осложненной абдоминальной инфекцией. В исследование было включено 476 пациентов, 237 из них получали инфузии дорипенема (500 мг в течение часа каждые 8 ч), а 239 – инфузии меропенема

(болюсное введение 1 г за 3–5 мин каждые 8 ч). Период наблюдения составил до 74 дней (курс лечения – 5–14 дней), ранний контроль лечения – через 7–14 сут после введения последней дозы исследуемого препарата, окончательный контроль через 21–60 сут после введения последней дозы исследуемого препарата.

В результате исследования оказалось, что терапия дорипенемом и меропенемом приводила к клиническому излечению на момент контроля в 85,9 и 85,3% случаев соответственно. Соответствующее различие в исходах лечения составило 0,6% и не было статистически значимым. Частота микробиологической эрадикации общих патогенов, изолированных в начале исследования, не различалась для двух препаратов. Терапия дорипенемом хорошо переносилась в изучаемой популяции. В группах лечения дорипенемом и меропенемом исследования препаратов были прекращены в результате развития нежелательных явлений у 5,1 и 2,1% пациентов соответственно.

Таким образом, дорипенем (500 мг каждые 8 ч) был также эффективен как и меропенем (1 г каждые 8 ч) в лечении осложненных интраабдоминальных инфекций. Профили безопасности дорипенема и меропенема существенно не отличались в выбранной популяции пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями [24].

Учитывая тот факт, что дорипенем обладает широкими возможностями в отношении нозокомиальной флоры, а по эффективности и безопасности не уступает другим препаратам своей группы, он используется и в урологической практике для больных с осложненным пиелонефритом и уросепсисом. Хорошо известно, что в случаях тяжелой урологической инфекции широкое распространение получили препараты фторхинолонового ряда. Однако в связи с растущей антибиотикорезистентностью к лекарственным средствам данного вида в урологических стационарах зачастую остро встает вопрос о поиске новых препаратов для лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей.

Так, в 2009 г. Naber K.G. et al. опубликовали данные клинического исследования о сравнении эффективности дорипенема и левофлоксацина у больных с осложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей и пиелонефритом. В исследовании приняли участие 753 пациента, 377 из них получали дорипенем (инфузия 500 мг в течение 1 ч, каждые 8 ч), а 376 – левофлоксацин (инфузия 250 мг в течение 1 ч, каждые 24 ч). Период наблюдения больных составил 58 дней (курс лечения – 10 дней с возможностью перехода на пероральную терапию через 3 дня). Авторы установили, что частота микробиологического «излечения» составила 82,1 и 83,4% для дорипенема и левофлоксацина соответственно. Частота клинического излечения на момент промежуточного контроля терапии составила 95,1% в группе дорипенема и 90,2% в группе левофлоксацина. Оба режима терапии хорошо переносились пациентами. Дорипенем показал не меньшую терапевтическую эффективность по сравнению с левофлоксацином при лечении взрослых пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей.

Таким образом, дорипенем может быть важным препаратом для парентеральной терапии осложненных инфекций мочевыделительной системы, включая пиелонефрит, особенно принимая во внимание прогнозируемый со временем рост резистентности к фторхинолонам [25].

Другой работой, заслуживающей внимание, является систематический обзор и метаанализ оценки эффективности антимикробной терапии осложненных инфекций мочевыделительной системы, опубликованный в 2013 г. В этот обзор входила также оценка результатов применения дорипенема у больных с осложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей и пиелонефритом. Общее количество больных за период наблюдения с 1978 по 2011 г. составило 367 человек. Препаратами, которые применялись для лечения пациентов, являлись дорипенем, левофлоксацин, имипенем-циластатин, плацебо (только для неосложненных инфекций). Авторы статьи опубликовали следующие результаты лечения: оцениваем

ая частота эрадикации и соответствующие 95% доверительные интервалы были 31,8% (26,5–37,2%) для плацебо, 81% (77,7–84,2%) – для дорипенема, 79% (75,9–82,2%) – для левофлоксацина и 80,5% (71,9–89,1%) для имипенема-циластатина. Эффективность лечения составила 40,5% для дорипенема, 38,7% – для левофлоксацина, 34,7% – для имипенема-циластатина, 40,8% – общий эффект. Результаты исследования показывают, что дорипенем является не менее эффективным, чем левофлоксацин и имипенем, для лечения пациентов с осложненной инфекцией мочевыводящих путей [26].

Таким образом, оценивая результаты клинических исследований, с определенной долей уверенности можно прийти к заключению, что дорипенем (Дорипрекс) является высокоэффективным антибактериальным препаратом, который может быть с успехом использован как для эмпирической, так и этиотропной терапии больных с тяжелой урологической инфекцией.



ЛИТЕРАТУРА

- Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. М.: Компания Боргес. 2009. / Chuchalin A.G., Gelfand B.R. Nosocomial pneumonia in adults: Russian National Recommendations. M.: Borges Company. 2009
- Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care*, 2016 Jun 22, 20(1): 136.
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18: 657-86.
- Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A. et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 26-32.
- Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis*, 2006, 42: 37-45.
- Fritzsche TR, Stilwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): A global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11: 974-84.
- Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20: 440-58.
- Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48: 1313-19.
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Козлов Р.С. Новый карбапенемный антибиотик дорипенем: перспективы применения в клинической практике. *Клин микробиол антимикроб химиотер*, 2008, 10(3): 245-59. / Stetsyuk O.U., Andreeva I.V., Kozlov R.S. New carbapenem antibiotic doripenem: prospects of application in clinical practice. *Clin Microbiol Antimikrob Chimioter*, 2008, 10(3): 245-59.
- Norrby SR. Carbapenems. *Med Clin North Am*, 1995, 79: 745-59.
- Tsuji M, Ishii Y, Ohno A et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42: 94-9.
- Iso Y, Irie T, Nishino Y et al. A novel 1-beta-methylcarbapenem antibiotic, S-4661. Synthesis and structure-activity relationships of 2-(5-substituted pyrrolidine-3-ylthio)-1 beta-methylcarbapenems. *J Antibiot*, 1996, 49: 199-209.
- Bell JM, Fritzsche TR, Jones RN, Turnidge JD. Doripenem activity tested against gram-negative pathogens in the Asia-Pacific (APAC) region: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
- Pillar CM, Aranza-Torres MK, Shah D, Sahn DF. Analysis of doripenem activity, relative to other carbapenems, against target gram-negative pathogens isolated from specific infection sites. In: Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
- Kobayashi Y, Kizaki M, Mutou A. Synergy with S-4661 and vancomycin or teicoplanin against imipenem-resistant MRSA identified by the PCR method. Abstr. F216. In: Program and Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1997.
- Doribax [package insert]. Raritan, NJ: Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc., 2007.
- Shiba K, Nakashima M, Tanimura H et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-4661, new parenteral carbapenem antibiotic. Abstr. F-217. In: Program and Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), American Society for Microbiology, Washington D.C., 1997.
- Floren LC, Wikler MA, Kilfoil T, Ge Y. A phase 1 open-label controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of doripenem (DOR) administered intravenously to subjects with renal impairment. In: Program and Abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), American Society for Microbiology, Washington D.C., 2004.
- Thye D, Kilfoil T, Leighton A, Wikler M. Doripenem: A phase 1 study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics in a western healthy volunteer population. Abstr. A-21. In: Program and Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), American Society for Microbiology, Washington D.C., 2003.
- Pillar CM, Torres MK, Brown NP et al. In vitro activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging infections caused by gram-negative bacteria, against recent clinical isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008 Dec, 52(12): 4388-99.
- Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России», Москва, Россия. Электронная версия – 2015 г. / Vidal Index Drugs in Russia, Moscow, Russia. Electronic version – 2015.
- Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med*, 2008 Apr, 36(4): 1089-96.
- Jenkins SG, Fisher AC, Peterson JA, et al. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with pseudomonas infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. *Curr Med Res Opin*, 2009 Dec, 25(12): 3029-36.
- Lucasti C, Jasovich A, Umeh O et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther*, 2008 May, 30(5): 868-83.
- Naber KG, Llorens L, Kaniga K, et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009 Sep, 53(9): 3782-92.
- Singh KP, Li G, Mitrani-Gold FS, Kurtinec M et al. Systematic review and meta-analysis of antimicrobial treatment effect estimation in complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013 Nov, 57(11): 5284-90.



ДОРИПРЕКС®

Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии
тяжелых госпитальных инфекций

Сокращенная информация по применению

Торговое название препарата: Дорипрекс®.

МНН: Дорипенем. **Лекарственная форма.** Порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг. **Показания к применению.** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к дорипенему микроорганизмами: внутрибольничная пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыводительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамам антибиотикам. Детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутривенно. Внутрибольничная пневмония, включая связанную с ИВЛ: инфузия 500 мг или 1000 мг каждые 8 ч по 1 или 4 ч 7-14 дней. Для лечения пациентов с повышенным клиренсом креатинина ($КК \geq 50$ мл/мин) или (и) с инфекциями, вызванными грамотрицательными неферментирующими бактериями рекомендуются инфузии с дозировкой 1000 мг в течение 4 ч. Для лечения пациентов со средней степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 8 ч, для лечения пациентов с тяжелой степенью – 500 мг каждые 12 ч. Осложненные интраабдоминальные инфекции: инфузия 500 мг каждые 8 часов по 1 ч 5-14 дней. Осложненные инфекции мочевыводительной системы, включая пиелонефрит: инфузия 500 мг каждые 8 ч по 1 ч 10 дней. Длительность терапии включает возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение. **Побочное действие (очень частое и частое).** Головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **Особые указания.** Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо тщательно расспросить о том, наблюдались ли у него ранее реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамы антибиотиков. В случае возникновения реакции гиперчувствительности дорипенемом необходимо сразу отменить и провести лечение. Серьезные реакции гиперчувствительности требуют неотложной терапии, включающей введение глюкокортикостероидов и прессорных аминов, а также другие меры. На фоне длительного лечения и через 2-3 недели после его прекращения может появляться псевдомембранозный колит. Следует избегать длительного лечения дорипенемом. Перед применением препарата рекомендуется бактериологическое исследование. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выпуска рекламы: июль 2016

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д.2, стр. 1
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25.
www.takeda.com.ru



А.Д. КАПРИН, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, О.И. АПОЛИХИН, д.м.н., профессор, Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, д.м.н., профессор, А.В. СИВКОВ, к.м.н., В.В. РОМИХ, А.В. ЗАХАРЧЕНКО, В.В. ПАНТЕЛЕЕВ, Ф.Д. РОМИХ

Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ

В СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ

Появление ботулинического токсина (БТ) в поле медицинского применения совершило революцию в лечении ряда заболеваний и в эстетической медицине. Ботулотоксин является сильнейшим нейротоксином, обладающим паралитическим/миорелаксирующим действием. Сильнейшие релаксирующие свойства этого вещества успешно применяются для лечения патологических состояний, не поддающихся эффективной и стойкой коррекции другими известными методами. Многие нарушения функции нижних мочевых путей связаны с повышением тонуса или спазмами мышечных структур и могут быть скорректированы прецизионным введением БТ в заинтересованные зоны. Лечение идиопатического гиперактивного мочевого пузыря с применением БТ также является эффективным и безопасным. Эффективность и безопасность введения БТ при нейрогенной и идиопатической ДГ были изучены и подтверждены в крупномасштабных мультицентровых исследованиях.

Ключевые слова: ботулинический токсин типа А, нейрогенная детрузорная гиперактивность, идиопатическая детрузорная гиперактивность, комбинированное уродинамическое исследование, гиперактивный мочевой пузырь, недержание мочи.

A.D. KAPRIN, RAS associate member, MD, Prof., O.I. APOLIKHIN, MD, Prof., B.Y. ALEKSEEV, MD, Prof., A.V. SIVKOV, PhD in medicine, V.V. ROMIKH, A.V. ZAKHARCHENKO, V.V. PANTELEEV, F.D. ROMIKH

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow

BOTULINUM IN MODERN UROLOGY

The advent of botulinum toxin (BT) in healthcare has revolutionized the treatment of several diseases and the aesthetic medicine. Botulinum toxin is a powerful neurotoxin with a paralytic/muscle relaxant effect. The most potent substance has been successfully used for the treatment of pathological conditions that can not be effectively managed and provide a stable effect with other known methods. Many disorders of the lower urinary tract function are associated with muscle hypertonia or spasms and can be treated with accurate infiltration of BT in the concerned area. Treatment of idiopathic overactive bladder using BT is also effective and safe. Efficacy and safety of BT administration for neurogenic and idiopathic DO were investigated and confirmed in large multicenter trials.

Keywords: botulinum toxin type A, NDO, idiopathic detrusor overactivity, combined urodynamic study, overactive bladder, urinary incontinence.

ВВЕДЕНИЕ

Появление ботулинического токсина (БТ) в поле медицинского применения без преувеличения совершило переворот в лечении ряда заболеваний и в эстетической медицине. Ботулотоксин является сильнейшим нейротоксином, обладающим нейропаралитическим действием [1]. Обращение «зла» во «благо», т. е. использование сильнейших паралитических/миорелаксирующих свойств этого вещества для лечения патологических состояний, не поддающихся эффективной и стойкой коррекции другими известными методами, совершило медицинскую, а во многом и гуманитарную революцию. Многих людей такой кардинально новый подход к использованию, по сути дела, яда навел и на философские размышления о «доброй воле» и «необходимости взгляда на предмет с разных сторон, в т. ч. с противоположной», о пользе «непредвзятости в поиске решения» и о ценности знания как такового. Практическую ценность нового вида лечения – ботулинотерапии сложно переоценить как в отношении уровня эффективности, так и в отношении широты применения.

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ

Токсин, вырабатываемый грамположительной анаэробной бактерией *Clostridium botulinum*, был впервые

описан немецким врачом Джустинусом Кернером в 1817–1822 гг. и получил название «колбасный яд», т. к. данная бактерия вызывала «отравление» плохо приготовленных или ненадлежащим образом хранившихся мясных продуктов [2]. Тот же врач высказал предположение о возможности медицинского применения БТ. Название «ботулизм» (от *лат. botulus* – колбаса) было предложено в 1870 г. другим немецким врачом – Мюллером. В 1895 г. бельгийский микробиолог, ученик Роберта Коха, Эмиль ван Эрменгем выделил бактерию, производящую токсин (рис. 1). И только в 1946 г. Эдвард Шанц выделил сам токсин, а в 1949 г. группа ученых (Burgen's Group) открыла и описала действие токсина как блокатора нейромышечной трансмиссии [3]. Во время Второй мировой войны также проводились многочисленные исследо-

Рисунок 1. Эмиль ван Эрменгем, впервые выделивший изолированную бактерию *Clostridium botulinum* (1895)



вания токсина на предмет его использования в качестве биологического оружия, что привело к получению высокоочищенного кристаллического БТ типа А. К счастью, возможность широкого практического применения полученного вещества снова досталась медицине [4].

В 50-е годы XX в. доктор Вернон Брукс доказал, что при введении БТ типа А в мышцу, находящуюся в состоянии гиперактивности, происходит блокада высвобождения ацетилхолина из окончания двигательного нерва.

Следующий этап, а именно запуск технологии, был начат Аланом Скоттом в 1973 г. с эксперимента на обезьянах, и уже в 1980 г. БТ типа А был использован для лечения страбизма (косоглазия) у человека (рис. 2). Настоящей точкой отсчета медицинского применения БТ можно считать декабрь 1989 г., когда БТ типа А (БОТОКС®) был разрешен Агентством по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration (FDA)) в США для лечения страбизма, блефароспазма и гемифациального спазма у пациентов старше 12 лет.

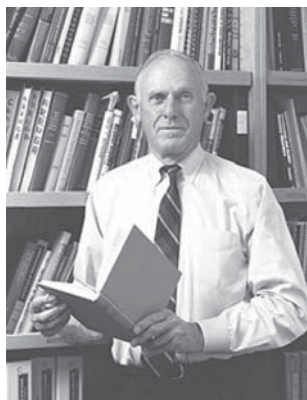
Косметический эффект БТ был описан брачной парой Каррадерз из Канады, которые были офтальмологом и дерматологом и работали в исследовательской группе в Ванкувере. Многие другие независимые специалисты также указывали на косметические эффекты БТ. Разрешение на применение в эстетической медицине было получено от FDA 15 апреля 2002 г. Первым зарегистрированным показанием в косметологии стало применение БТ для коррекции глabellaрных (межбровных) морщин.

В дальнейшем список показаний стремительно расширялся, в него вошли: цервикальная дистония, гипергидроз, страбизм, гемифациальный спазм, фокальная спастичность, дисфункция мочевого пузыря (описание ниже), хроническая мигрень, временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица.

ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Ботулинический токсин является органическим нейротоксином и имеет белковую природу. Его химическая формула: $C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$, молярная масса: 149322 г/моль. БТ является одним из самых сложных белков, синтезируемых живым организмом. Его масса составляет около 150 тысяч атомных единиц масс, что в три раза превосходит типичный размер белковой цепи. Таким образом, молекула БТ по своим размерам приближается к верхнему пределу возможных масс белков.

Рисунок 2. Алан Скотт, родоначальник медицинского применения БТ (1973)



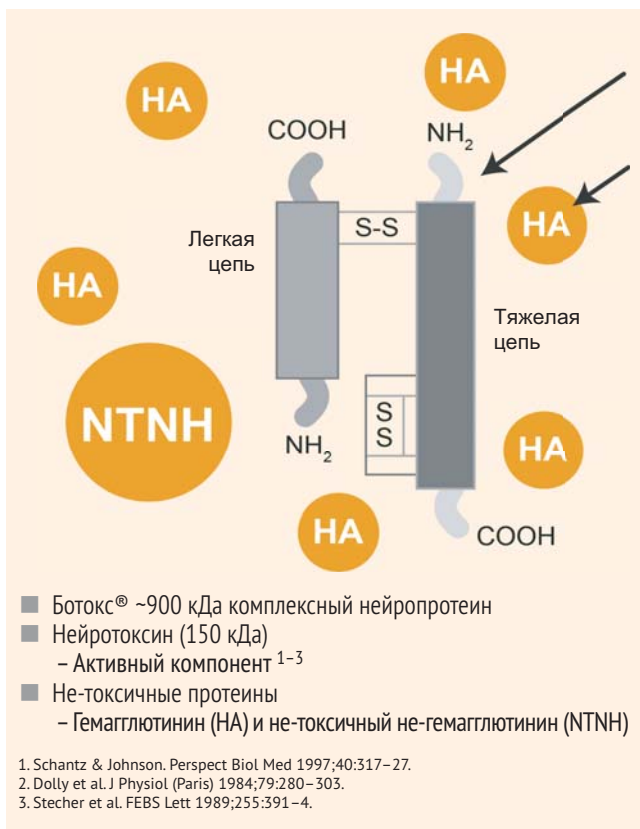
Наиболее близким к БТ по структуре является тетаноспазм – возбудитель столбняка, вырабатываемый *Clostridium tetani*, но он имеет более низкую молекулярную массу (140 тысяч атомных единиц массы) и уступает БТ по токсичности. Он не образует комплексов со вспомогательными белками и «атакует» не мотонейроны, как БТ, а ингибиторные интернейроны спинного мозга.

БТ синтезируется в виде протоксина, который затем разрезается внеклеточной протеазой на тяжелую (100 кДа) и легкую (50 кДа) цепи, соединенные дисульфидным мостиком [5]. С-концевая часть тяжелой цепи необходима для связи с нейронами, N-концевая – для транслокации легкой цепи через мембрану, в результате чего протеаза оказывается в клетке-мишени. Легкая цепь представляет собой цинковую протеазу термоллизин-подобного типа, которая атакует и расщепляет одну из молекул, отвечающих за слияние секреторного пузырька с пресинаптической мембраной, – SNAP-25, синтоксин или синаптобревин. Токсин связан со вспомогательными белками – гемагглютинином (НА) и NTNH. Часто БТ называют **ботулиническим нейротоксином** (рис. 3).

БТ не имеет вкуса, цвета и запаха, разрушается при кипячении в течение 25–30 мин, при автоклавировании – за 10 мин.

По серовару возбудителя выделяют несколько типов БТ: А, В, С1, С2, D, E, F, G, H, но наиболее часто встречается тип А [6]. Заболевание (ботулизм) у человека вызывают токсины серотипов А, В, Е, реже F. Для животных также токсичны серотипы С и D.

Рисунок 3. Строение ботулинического токсина



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

БТ блокирует передачу импульса от нервного окончания к мышце, воздействуя на процесс выброса нервным окончанием нейромедиатора ацетилхолина из везикул. Везикулярный транспорт необходим для функционирования всех клеток человека. В самой клетке механизм доставки везикул к поверхности клетки или органеллам обеспечивается комплексом Гольджи, эндоплазматическим ретикулом, лизосомами. Направленный транспорт осуществляется распознаванием и связыванием за счет белков SNARE, встроенных в мембраны. Для нервных клеток, имеющих многочисленные и функционально различные контакты с другими клетками, механизм направленного транспорта внутриклеточных везикул крайне важен. Например, такая система необходима для выброса нейромедиатора и передачи нервного импульса от нейрона к мышце. Нейромедиатор транспортируется в нервное окончание к пресинаптической мембране, где сохраняется и высвобождается при возбуждении нейрона путем слияния везикулы с пресинаптической мембраной. БТ нарушает такое связывание, блокируя процесс выброса нейромедиатора ацетилхолина двигательными нейронами [7–9].

Действие БТ условно разделяется на три стадии:

- Первая стадия действия БТ заключается в специфическом связывании молекулы с пресинаптической мембраной (binding).

- Вторая стадия – в проникновении связанного токсина в цитоплазму нейронов путем эндоцитоза. Внутри клетки легкая цепь проявляет Zn^{2+} -зависимую протеазную активность, избирательно разрушая SNAP-25

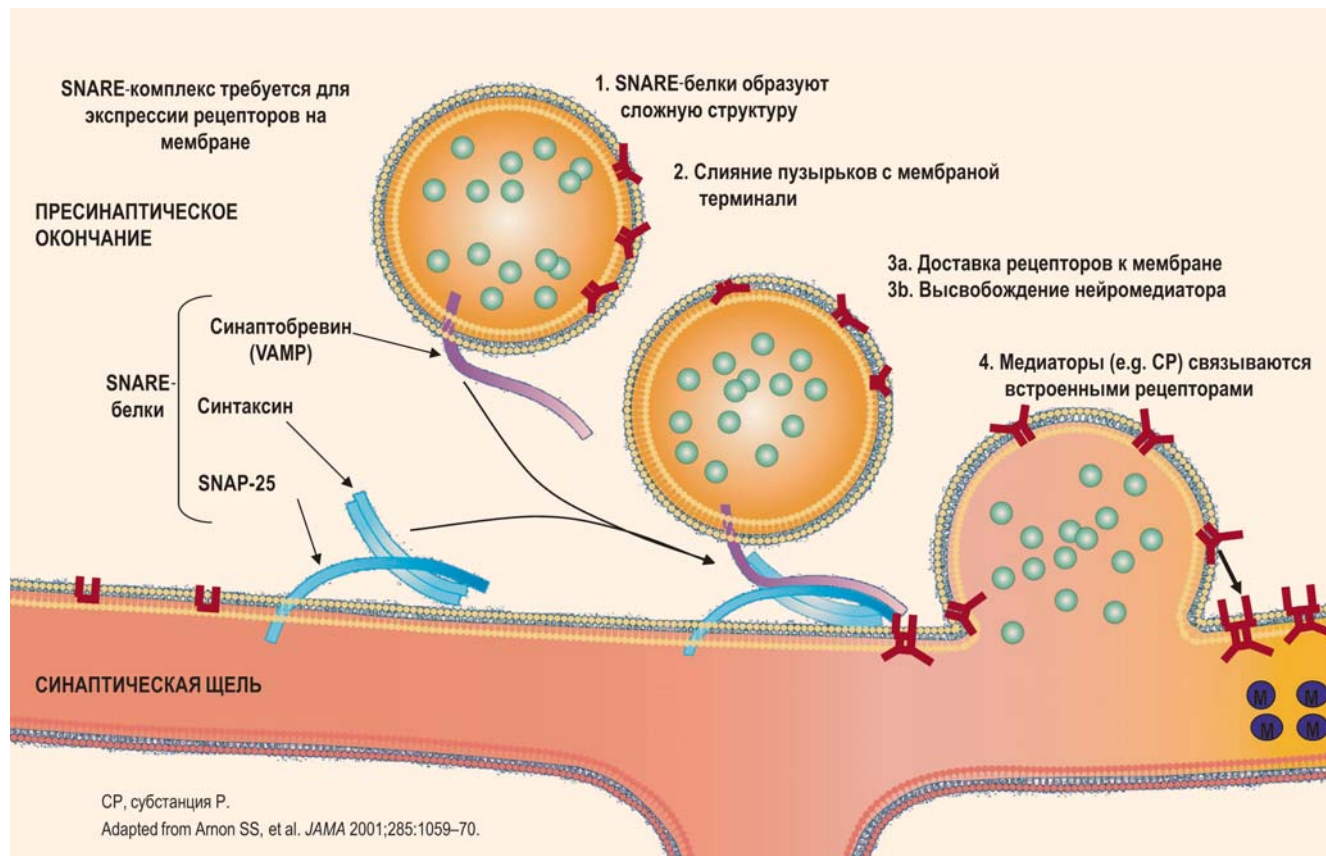
- Третья стадия – в блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов.

Конечным результатом является продолжительная хемоденервация (блокада нейромышечной передачи). Клинически отмечается выраженное расслабление мышц, в которые было произведено ведение БТ (рис. 4).

Процесс реиннервации в денервированных мышцах происходит за счет формирования латеральных отростков нервных окончаний, что в итоге приводит к восстановлению мышечных сокращений. Однако отростки эффективны частично и впоследствии регрессируют, в то время как первичная нейромышечная передача активизируется.

Действие БТ не ограничивается эфферентными механизмами. Не так давно в клинических исследованиях по препарату Ботокс® было показано, что афферентное звено также является мишенью для БТ, который путем блокады высвобождения нейромедиаторов (сенсорных нейропептидов) уменьшает экспрессию рецепторов, ассоциированных с афферентными (чувствительными) путями. Тем самым оказывается влияние как на периферическую, так и на центральную сенситизацию, которая играет ведущую патогенетическую роль при таких забо-

Рисунок 4. Для высвобождения нейромедиатора необходимо взаимодействие синаптических пузырьков с мембраной терминали нервного окончания



леваниях, как хроническая мигрень или некоторые виды дисфункций мочевого пузыря [10, 11]. (рис. 5).

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

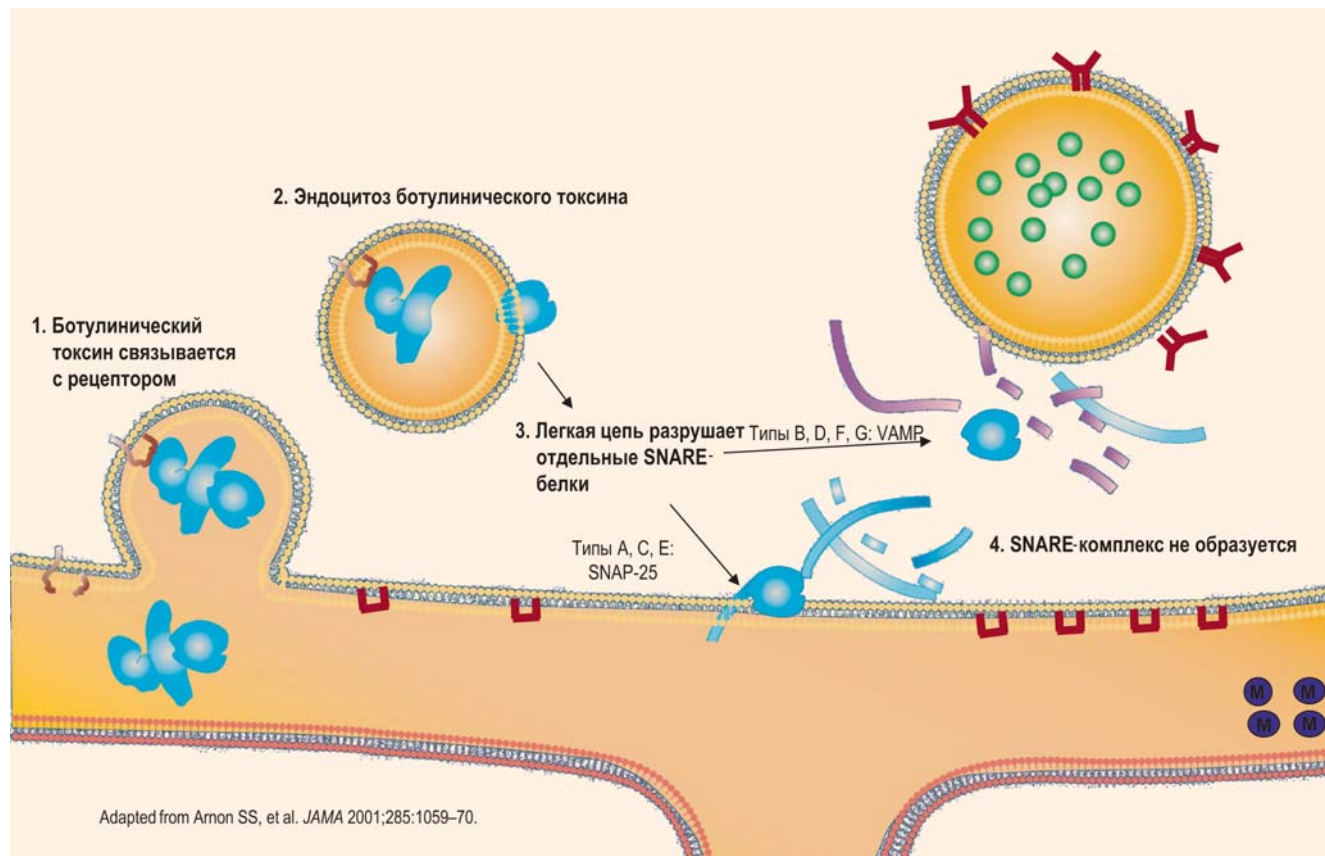
С 1989 г., когда БТ получил разрешение от FDA для лечения блефароспазма и косоглазия, метод ботулинотерапии стал популярным во многих отраслях медицины – неврологии, офтальмологии, урологии, дерматологии, эстетической медицине, т. е. там, где заболевания/состояния проявляются усиленными и неадекватными мышечными сокращениями. Способность БТ влиять на афферентные проводящие пути используется при лечении мигрени и болевых синдромов. Парадоксально, что регистрация новых показаний к применению БТ происходила к моменту, когда в мире уже накапливался и обобщался достаточно большой независимый опыт ботулинотерапии по данному показанию [12, 13]. И сейчас медицинское сообщество продолжает поиск новых показаний к применению БТ как на уровне международных контролируемых клинических протоколов, так и на уровне независимых пилотных исследований.

В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрированы следующие показания к применению БТ типа А (Ботокс®):

- блефароспазм,
- гемифациальный спазм,

- цервикальная дистония (спастическая кривошея),
- фокальная спастичность:
 - ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом, находящихся на амбулаторном лечении,
 - запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт,
 - голеностопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт,
- страбизм (косоглазие),
- дисфункция мочевого пузыря:
 - идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинергической терапии,
 - недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субцervикального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза,
- облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрень) при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости,

Рисунок 5. Основой механизма действия БТ является подавление взаимодействия синаптических пузырьков с мембраной терминали нервного окончания



■ временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых [14].

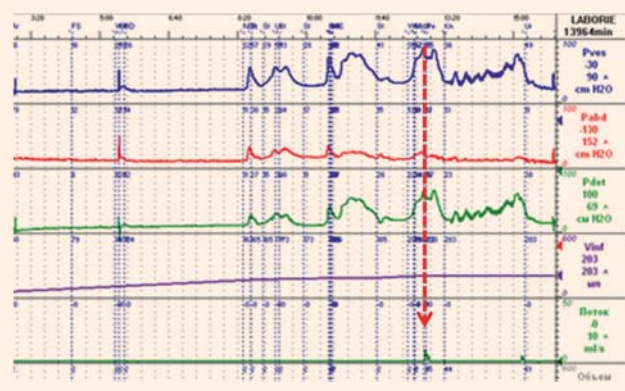
ПРИМЕНЕНИЕ БТ В УРОЛОГИИ

Рассматривая возможности ботулинотерапии в урологии, специалисты давно пришли к выводу, что многие нарушения функции нижних мочевых путей связаны с повышением тонуса или спазмами мышечных структур и могут быть скорректированы прецизионным введением БТ в заинтересованные зоны (стенку мочевого пузыря, сфинктерный аппарат, мышцы тазового дна, простату). Большой экспериментальный и клинический опыт применения БТ для лечения гиперрефлексии детрузора, детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД), дисфункционального мочеиспускания, симптомов нарушенного мочеиспускания на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатита был накоплен в мире уже к началу этого столетия [15–19].

В 2013 г. сообщество экспертов (Chancellor MB, Elovic E, Esquenazi A, Naumann H, Segal KR, Schiavo G, Smith CP, Ward AB) проанализировало данные, опубликованные в отношении лечения нескольких урологических нарушений: ДСД, симптомы нижних мочевых путей на фоне ДГПЖ, идиопатической и нейрогенной детрузорной гиперактивности (ДГ). Источниками были: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Current contents, Центр Регистрации Контролируемых Исследований (Cochrane). Для определения уровня достоверности использовалась классификация (таблицы достоверности) Американской Академии Неврологии (American Academy of Neurology – AAN), которая определяет четыре степени достоверности в зависимости от класса исследования (I, II III, IV): А (убедительная), В (вероятная), С (возможная), U (неубедительная). В результате анализа данные по идиопатической и нейрогенной ДГ достигли самого высокого уровня достоверности – «А», по ДСД и симптомам на фоне ДГПЖ – уровня «В» [20]. В данной статье мы рассмотрим применение ботулинического нейротоксина типа А (Ботокс®) при нейрогенной и идиопатической ДГ, показания к лечению которых были зарегистрированы в 2012 и 2013 гг. соответственно.

Рисунок 6. Цистометрия пациента с повреждением спинного мозга

Регистрируются высокоамплитудные сокращения детрузора, приводящие к недержанию мочи.
Эпизод недержания отмечен красной пунктирной линией



НЕЙРОГЕННАЯ ДЕТРУЗОРНАЯ ГИПЕРАКТИВНОСТЬ (НДГ)

НДГ является уродинамическим диагнозом и одним из наиболее частых проявлений нейрогенного мочевого пузыря, который может являться следствием нарушения нервной проводимости на фоне спинальной травмы, рассеянного склероза и многих других неврологических заболеваний и их последствий [21]. При уродинамическом исследовании в фазе наполнения мочевого пузыря регистрируются патологические подъемы детрузорного давления, нарушающие основное правило безопасного функционирования мочевого пузыря, а именно поддержание низкого давления во время наполнения. Патологические всплески давления или его раннее нарастание могут приводить к нарушению удержания мочи или пузырно-мочеточниковому рефлюксу, что может нарушать функцию почек. Особенно опасны высокоамплитудные сокращения: считается, что подъем давления детрузора выше 40 смH₂O однозначно вызывает рефлюкс (рис. 6).

Длительное существование данного уродинамического нарушения, помимо катастрофического влияния на качество жизни, может приводить к вторичному повреж-

Рисунок 7. Изменения стенки мочевого пузыря при нейрогенной дисфункции

Трабекулярность мочевого пузыря различной степени при нейрогенной дисфункции



дению почек и вызывать необратимые структурные изменения стенки мочевого пузыря, что ускоряет развитие пузырной дисфункции и почечной недостаточности (рис. 7, 8). У пациентов могут диагностироваться пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, конкременты почек и мочевого пузыря, воспалительные осложнения вплоть до сепсиса.

К особенностям клинических и уродинамических проявлений нейрогенного мочевого пузыря относится и частое наличие детрузорно-сфинктерных дискоординаций. Помимо гиперактивной фазы наполнения, может наблюдаться нескоординированное опорожнение, что приводит к усилению сокращений детрузора и увеличивает угрозу рефлюкса [22]. При лечении таких пациентов учитывают факт наличия функциональной обструкции и обязательным образом дополняют мероприятия по снижению активности детрузора с обеспечением нормального опорожнения. Самым безопасным методом считается перевод пациента на интермиттирующую катетеризацию мочевого пузыря [23].

ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С НДГ И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ БОТУЛИНИЧЕСКОГО НЕЙРОТОКСИНА

Большинство исследований по применению БТ при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, проявляющейся НДГ, выполнялось в группах больных с повреждением спинного мозга и рассеянным склерозом. Для этих пациентов крайне важно распознать любые виды НДГ и предпринять меры к ее ликвидации или снижению ее выраженности. Еще в 1991 г. в центре, изучающем травмы спинного мозга (США), было установлено, что, вне зависимости от наличия сопутствующей ДСД, НДГ приводит к осложнениям у 50% пациентов [22]. В настоящий момент список заболеваний, приводящих к НДГ, существенно расширен. В него вошли: последствия инсульта, поперечный миелит, миелодисплазии, последствия нейроинфекций, серингомиелия, заболевания межпозвоночных дисков, СПИД, болезнь Паркинсона, деменция, мозжечковая атаксия, детский церебральный паралич, агенезия крестца, боррелиоз (болезнь Лайма), демиелинизирующий полирадикулоневрит, последствия оперативных вмешательств на головном и спинном мозге, органах таза и мн. др.

Необходимость использования БТ для подавления неконтролируемых детрузорных сокращений у пациентов с неврологическими заболеваниями определяется тем фактом, что стандартные методы лечения гиперактивного мочевого пузыря оказываются малоэффективными. Так, традиционная М-холинолитическая терапия требует назначения препаратов в высоком дозировании, что

Рисунок 8. Цистограмма пациента с нейрогенным мочевым пузырем



не всегда возможно в связи с уровнем побочных реакций и необходимостью сочетания с другими препаратами, назначенными данному больному неврологом или хирургом (полифармакотерапия), что не всегда допустимо. Прецизионность действия БТ (в инъецированную мышцу) практически снимает опасения в отношении лекарственных взаимодействий, гарантируя продолжительный эффект [15].

Понятие «рефрактерность» к холинолитической терапии также во многом относится к пациентам с НДГ. Именно в этой группе наблюдается высокий уровень отказа от лечения в связи с неэффективностью. В связи с этим в медицинском сообществе все чаще рассматривается вопрос о выделении групп пациентов, для которых применение БТ для лечения ДГ должно являться терапией «первой линии».

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Принципиальным моментом обследования является сбор и оценка жалоб с учетом анамнеза основного заболевания. Далеко не всегда проявления нейропатии совпадают во времени с появлением жалоб, а сами жалобы могут носить различный характер: опережающий (рассеянный склероз), отстающий (серингомиелия), волнообразный, скачкообразный и т. п. Прямые корреляции неврологических и урологических симптомов как по выраженности и тяжести, так и по времени возникновения наблюдаются далеко не всегда.

Еще одной особенностью «нейрогенных» урологических жалоб является их неточное описание и путаница в причинно-следственных связях. Это характерно для пациентов с нарушениями чувствительности и с длительным анамнезом. В первом случае снижение или повышение чувствительности не дают пациенту возможности опознать симптом, во втором – пациенты путаются во времени возникновения симптомов, их последовательности и часто выдают за симптом свои неверные представления о функционировании нижних мочевых путей, пользуясь домыслами или некомпетентными интернет-источниками. Недаром в литературе появился расхожий термин для описания мочевого пузыря – «ненадежный свидетель» (Bates CP, 1970). Действительно, часто сенсорные нарушения выступают под маской воспаления, а повышенная активность – под маской неполного опорожнения, и наоборот. Именно поэтому наличие нейрогенного нарушения, помимо стандартных методов общеклинического и общеурологического обследования, требует обязательной объективизации симптомов с использованием уродинамического тестирования.

Перед уродинамическим исследованием и планирующей ботулинотерапией необходимо выяснить и зафиксировать

сировать ряд факторов и состояний, важных для окончательного выбора тактики и последующего наблюдения:

- дневник мочеиспусканий;
- состояние сексуальной сферы;
- наличие других тазовых нарушений (боли, склонность к запорам или недержание кала);
- все предпринятое ранее лечение, его эффективность и безопасность, в т. ч. возможное применение ботулинического нейротоксина по неврологическим, косметическим или урологическим показаниям;
- медикаментозное и другое лечение, проводимое на данный момент (совместимость лекарственных средств, возможность потенцирования, прием препаратов и использование методик, оказывающих влияние на функцию нижних мочевых путей, отказ от приема антикоагулянтов перед ботулинотерапией);
- навыки самокатетеризации и обучение при их отсутствии (при сохранных движениях в верхних конечностях).

УРОДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В целом главной задачей комбинированного уродинамического исследования (КУДИ) является объективизация и патофизиологическое обоснование жалоб. Для нейрогенных нарушений функции нижних мочевых путей важнейшим результатом исследования становится выявление всех имеющихся уродинамических нарушений, в т. ч. не связанных с жалобами, установление их взаимосвязи, опасности в отношении повреждения верхних мочевых путей, выработка рекомендаций по тактике лечения, а также прогноз. Уродинамическое сопровождение и регулярное тестирование особенно важно при прогрессии основного заболевания, при тенденции к склерозированию мочевого пузыря, его низкой растяжимости (комплаентности), наличии рефлюкса или гидронефроза, высоком давлении в мочевом пузыре, тенденции к камнеобразованию.

При нейрогенных нарушениях КУДИ проводится особенно углубленно, с оценкой чувствительности, профиля давления при наполнении, емкости, комплаентности, параметров опорожнения. Часто необходимо сочетание КУДИ и электромиографии, которая отражает особенности координации зоны наружного сфинктера. Для полноценной уродинамической картины КУДИ можно проводить с одновременным контролем уретрального давления по дополнительному каналу, визуальным контролем (видео-уродинамика).

Регистрация НДГ при цистометрии дает основание для применения БТ, который может обеспечить длительное подавление неконтролируемых сокращений детрузора и решит многие клинические задачи: улучшение удержания мочи, снижение выраженности императивного позыва и поллакиурии, безопасность в отношении верхних мочевых путей, улучшение качества жизни.

ДАННЫЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эффективность и безопасность введения ботулинического нейротоксина при НДГ были изучены в исследова-

нии DIGNITY, проведенном несколько лет назад. Программа состояла из двух исследований III фазы. В исследовании приняли участия пациенты с НДГ на фоне рассеянного склероза (оценка по Расширенной шкале оценки функционального статуса (EDSS) $\leq 6,5$) и повреждении спинного мозга на уровне ниже Th1. У всех пациентов наблюдалось недержание мочи в связи с НДГ длительно – более 3 мес. и с 14 и более эпизодами недержания в неделю. В группе наблюдения имелись пациенты как получающие антимиокаринотерапию в постоянном режиме, так и без таковой. Все пациенты умели или были обучены выполнять интермиттирующую катетеризацию (ИК) [25].

Результаты, оцениваемые в группах сравнения (активный препарат 200 Ед – 227 пациентов, плацебо – 241), показали:

- У 37% пациентов к 6-й нед. наблюдалось полное отсутствие эпизодов недержания мочи;
- Увеличение максимальной цистометрической емкости в группе активного препарата составило 153,6 мл, в группе плацебо – 11,9 мл ($p < 0,001$);
- У 64,1% пациентов отсутствовала НДГ, в группе плацебо – у 18,4% ($p < 0,001$);
- При первом неконтролируемом сокращении детрузора его амплитуда снизилась на 33,5 смH₂O, в группе плацебо – увеличилась на 1,1 смH₂O ($p < 0,001$);
- У пациентов, которые изначально были рандомизированы в группы терапии БТ, медиана времени до запроса повторного лечения составила 36–42 нед.;
- Терапия БТ в целом хорошо переносилась в сравнении с плацебо;
- У пациентов, получивших терапию БТ, было отмечено клинически значимое улучшение качества жизни по сравнению с пациентами, которые получили плацебо.

При повторных курсах лечения (максимально 5) достигнутые показатели оставались стабильными [25].

Ранее (2000 г.) эффективность использования БТ типа А при НДГ была исследована на 21 пациенте [15]. Было продемонстрировано, что БТ значительно повышает среднюю максимальную емкость мочевого пузыря (с 296 до 480 мл, $p < 0,016$) и значительно снижает среднее давление детрузора (с 65 до 35 смH₂O, $p < 0,016$). Через 6 нед. после процедуры 17 пациентов из 21 были полностью «сухими» и очень удовлетворены результатом, а к 36-й нед. улучшение клинических и уродинамических параметров сохраняли 11 пациентов.

Большое по числу участников исследование было проведено в 2008 г. [26]. Эффекты БТ в отношении максимальной цистометрической емкости и давления детрузора наблюдались спустя 3 и 6 мес. после введения.

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА К ПРОЦЕДУРЕ

Перед процедурой пациент подписывает информированное согласие и обсуждает с врачом как вопросы подготовки к процедуре, так и особенности ее проведения и поведения после ботулинотерапии. Очень важно обсудить с пациентом его ожидания в отношении эффекта и возможные осложнения. Удовлетворенность результата-

ми лечения всегда лучше в случае, когда пациент понимает риски, связанные с наличием такого уродинамического нарушения, как гиперактивность, а ценность лечения заключается не только в быстром достижении определенной степени удержания мочи и качества жизни, но и в долгосрочном прогнозе благоприятного функционирования почек. Отдельное внимание уделяется обсуждению ИК как в случае, если пациент уже ее проводит, так и в случае, если такая необходимость появится.

Важно проинформировать пациента о том, что действие БТ не является немедленным, оно может начаться через 4–7 дней после процедуры. Иногда полный клинический эффект наблюдается только к 4-й нед. после введения БТ [27]. Отсутствие «немедленного» эффекта не означает, что препарат не действует, «был испорчен/просрочен» или процедура не выполнена «по правилам». Несмотря на очевидность факта, что даже такие элементарные вещи требуют обсуждения и не являются редкостью со стороны пациентов, специалисты, не имеющие достаточного опыта использования БТ, часто пренебрегают подобной беседой перед ботулинотерапией. Очевидно, что лучше потратить время на предварительное подробное обсуждение, чем бороться с необоснованным негативизмом в последствии.

Терапия антикоагулянтами прекращается за 5 дней до ботулинотерапии. Также обсуждаются вопросы анестезии, которая может быть местной и общей. У пациентов со спинальной травмой выше Th 6 при выборе местной ане-

стезии осуществляется мониторинг артериального давления и избегается перенаполнение мочевого пузыря с целью не допустить возникновения автономной дисрефлексии.

Пациента также информируют, что в течение 24 ч после процедуры могут наблюдаться боли в области мочевого пузыря или примесь крови в моче. Если симптомы сохраняются более 24 ч, необходимо обратиться к врачу.

В заключение беседы следует уделить внимание гигиенической подготовке пациента к процедуре (обработка промежности и половых органов, опорожнение кишечника и т. п.).

ПРОЦЕДУРА ВВЕДЕНИЯ

Введение БТ выполняется при цистоскопии, для которой может быть использован как ригидный, так и фиброцистоскоп, по рабочему каналу которого проводится специальная игла. Желательно использовать иглу с ограничителем и возможностью вывода иглы на заданную глубину (2, 3 и 5 мм). Тем самым обеспечивается безопасность введения (игла вводится не более чем на установленную глубину), быстрота введения (нет необходимости контролировать силу вкола) и минимизация потери препарата. Для НДГ стандартной дозой является 200 ЕД БТ, разведенной в 30 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Препарат вводится в 30 точках по 1 мл раствора в каждую.

БОТОКС®
Комплекс ботулинического токсина типа А-гематоглинин
Направленное Сенсомоторное Действие

Allergan

Время бесценно. Не упуси момент.



1994	1994	1994	1999	2009	2012	2012	2013	2015
Гемифациальный спазм	Блефароспазм	Цервикальная дистония	ДЦП	Постинсультная спастичность запястья и кисти	Хроническая мигрень	Нейрогенная гиперактивность детрузора	Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря	Постинсультная спастичность голеностопа

Ботокс® – ПН 011936/01, Аллерган Фармасьютикалз Айрленд

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4, по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный) по факсу: 8-800-250-98-26 по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

Вс/01/14/2016

1. Даты одобрения показаний к применению препарата Ботокс® в Российской Федерации

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БТ ПРИ НДГ

Основными источниками рекомендаций являются следующие материалы:

- Руководство Международного совещания по вопросам недержания (ICI) 2013 г.: введение БТ в детрузор при НДГ – 1А* [28];
- Руководство EAU 2009 г.: введение БТ при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей – 1А* [29];
- Руководство EAU 2011 г.: введение БТ при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей – А* [30];
- Руководство EAU 2011 г.: введение БТ при нейрогенном недержании мочи – 2А* [30];

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ (ГМП)

Является очень распространенным синдромом, включающим симптомы ургентности, учащение мочеиспускания и у части пациентов – недержание мочи. Клинические проявления ГМП не столь драматичны, как проявления нейрогенного мочевого пузыря. Сложность проблемы заключается в большой распространенности и драматическом влиянии на качество жизни в целом здоровых, желающих сохранить активность и работоспособность людей. По данным исследований, до 33 млн жителей США имеют симптомы ГМП [31]. Предположительно, около 11 млн жителей России также могут отмечать подобные симптомы. Второй проблемой ГМП является факт, что далеко не все пациенты имеют эффекты стандартной медикаментозной терапии и не остаются приверженными лечению в связи с недостаточной эффективностью или побочными реакциями.

На рынок приходят все новые препараты для лечения ГМП, изменяются дозировки «старых», но определенный процент пациентов, рефрактерных к медикаментозному лечению, остается нерешенной проблемой.

С уродинамической точки зрения проблема заключается и в том, что почти все известные средства медикаментозного лечения ГМП влияют на моторную активность мочевого пузыря, хотя детрузорная гиперактивность не является обязательной уродинамической характеристикой ГМП. Немалая часть клинического ГМП не является гипермоторной, поэтому холинолитические средства обречены на неэффективность.

Эти факты послужили основанием к рассмотрению возможности применения БТ для данной группы пациентов. Потенциальные возможности БТ блокировать как моторную активность детрузора, так и путем блокады других нейротрансмиттеров влиять на афферентную импульсацию открыли новый путь лечения рефрактерных форм ГМП.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования в отношении идиопатического ГМП, помимо подтверждения очевидной эффективности, ставили задачу выбора дозировки и зон введения препарата (включая треугольник Льео или избегая его). На послед-

ний вопрос ответ пока не получен, мнения специалистов расходятся, и требуются новые сравнительные крупномасштабные исследования. Доза БТ для достижения оптимального баланса эффективности и безопасности при идиопатическом ГМП определена как 100 ЕД.

Не так давно опубликованы результаты исследования EMBARK, основная часть которого выполнялась в 2009–2011 гг. В каждой фазе приняли участие более 500 пациентов из более 60 клинических центров разных стран. Пациенты, включенные в исследование, имели опыт недостаточно эффективной предшествующей холинолитической терапии, отмечали 3 и более эпизодов ургентного недержания мочи за 3 сут., и 8 и более мочеиспусканий за 24 ч. Пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 в группы активного препарата (БТ 100 ЕД) и плацебо. К 12-й нед. наблюдения снижение количества эпизодов недержания мочи в группе активного препарата достигло 51%, в группе плацебо – 18% ($p < 0,001$). Недержание полностью прекратилось у 27,1 и 8,4% соответственно ($p < 0,001$). Количество дневных мочеиспусканий снизилось на 20 и 8% ($p < 0,001$), а количество ночных – на 21 и 12% ($p < 0,05$) соответственно. 60% пациентов оценивали свое состояние как «улучшение» и «значительное улучшение». Медиана до запроса о повторном лечении составила 166 дней. Появление остаточной мочи более 200 мл отметили 31 пациент (около 5%), и 2 – в группе плацебо (0,4%). Потребность в ИК была низкой и, как правило, краткосрочной.

Это позволило исследователям сделать вывод, что терапия БТ 100 ЕД приводит как к значительному уменьшению выраженности симптомов идиопатического ГМП у пациентов с недостаточным ответом на терапию антихолинергическими препаратами, так и к значительному улучшению ощущения пользы терапии/качества жизни [25].

Подготовка и проведение процедуры введения БТ. Для идиопатического ГМП процедуры подготовки и выполнения практически идентичны таковым при НДГ, за исключением рекомендуемой дозы, которая в данном случае составляет 100 ЕД, разведенных в 20 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия. Препарат вводится в 20 точек по 0,5 мл.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БТ ПРИ ГМП

В Европе широко применяются следующие руководства по лечению ГМП:

- Европейской ассоциации урологов (EAU) 2011 и 2012 гг. [30, 32];
- Международного совещания по вопросам недержания (ICI) 2012 г. [31];
- Национального института здоровья и качества медицинской помощи (NICE) [33].

Европейская ассоциация урологов (2013 г.) сформулировала рекомендации по внутривезикальному применению БТ при ГМП следующим образом:

«Предложите интравезикальные инъекции ботулинического токсина типа А пациентам с ургентным недержанием мочи, у которых терапия антимиокариновыми препаратами неэффективна (уровень А)».*

«Предупредите пациента об ограниченной продолжительности действия, о возможной необходимости в продолжительной самостоятельной катетеризации (убедитесь, что пациент готов и в состоянии делать это), а также о связанном с этим риском инфекции мочевых путей (А*)».

«Пациенты также должны быть проинформированы о статусе регистрации ботулинического токсина типа А и о том, что долгосрочные нежелательные явления, хотя их возникновение и маловероятно, остаются до конца неизученными (А*)»

«Хирурги должны помнить, что на территории Европы существуют различные препараты ботулинического токсина, а также о том, что их дозы не являются взаимозаменяемыми».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ботулинического нейротоксина при лечении урологических заболеваний позволяет успешно

справляться со многими нарушениями, коррекция которых ранее считалась неэффективной и даже невозможной. Залогом успешного лечения является тщательный отбор пациентов, основанный на объективных данных обследования. Также важен диалог с пациентом и достижение взаимопонимания в отношении цели лечения и прогноза развития заболевания. Выполнение процедуры введения БТ занимает короткое время, что ни в коем случае не должно упрощать ситуацию в целом. Именно тщательная подготовка к процедуре в плане полной «расшифровки» нарушения и определения показаний к данному виду лечения, занимающая большую часть времени, обосновывает клиническое решение и определяет результат. Перспективы развития метода ботулинотерапии в урологии заключаются, безусловно, в расширении показаний к его использованию (ДСД, тазовая боль, симптоматическая ДГПЖ, преждевременная эякуляция) и в обосновании его эффективности и безопасности при лечении пациентов детского возраста.



ЛИТЕРАТУРА

- Montecucco C, Molgo J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Current opinion in pharmacology*, 2005, 5(3): 274-9.
- Kerner J. Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geraucherter Würst. 1820, Tübingen: Osiander.
- Frank JE. Historical notes on botulism. *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Movement Disorders*, 2004, 19(S8): S2-S6.
- Александров В.Н., Емельянов В.И. Токсины как химическое оружие. Отравающие вещества. Ред. Сокольский Г.А. 2-е изд. М.: Воениздат, 1990. 272 с. / Alexandrov V.N., Emelyanov V.I. Toxins as chemical weapons. Toxic substances. Ed. by Sokolsky G.A. 2nd ed. M.: Voennizdat, 1990. 272 p.
- DasGupta BR. Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on the crystalline type A toxin (1994). In: Jankovic J, Hallett M (eds) *Therapy with botulinum toxin*. Marcel Dekker, New York, pp 15-39.
- Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol*, 2001, 248(Suppl 1): 3-10.
- Barinaga M. Secrets of secretion revealed. *Science*, 1993, 260: 487.
- Schiavo G, Rossetto O, Santucci A et al. Botulinum neurotoxins are zinc proteins. *J Biol Chem*, 1992, 267: 23479.
- Schiavo G, Santucci A, Dasgupta BR, Mehta PP, Jontes J, Benfenati F, Wilson MC, Montecucco C. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett*, 1993, 335: 99-103.
- Purves D et al. Autonomic Regulation of the Bladder. *Neuroscience*. 2nd edition. 2001.
- Apostolidis A et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intra-detrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006, 49: 644-50.
- Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms and rigidity. *Neurology*, 1995, 45: 712-17.
- Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin in the treatment of cranial-cervical dystonias and hemifacial spasm. *J Neurosurg Psychiatry*, 1990, 53: 633-639.
- Ботокс®. Инструкция по медицинскому применению. / Botox®. Instruction for use.
- Schurch B, Stührer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*, 2000, 164: 692-697.
- Schurch B, Hauri D, Rodic B et al. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injured patients. *J Urol*, 1996, 155: 1023-1029.
- Phelan MW, Franks M, Somogyi GT et al. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol*, 2001, 165: 1107-1110.
- Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection – an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology*, 2005, 65(4): 670-674.
- Maria G, Destito A, Lacquaniti S, Bentivoglio AR, Brisinda G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to prostatitis. *Lancet*, 1998, 352(9128): 625.
- Chancellor MB, Elovic E, Esquenazi A, Naumann H, Segal KR, Schiavo G, Smith CP, Ward AB. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of urologic conditions. *Toxicon*, 2013, 67: 129-40.
- Аполихин О.И., Ромих В.В., Иванова Г.Е. Рекомендации по ведению больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. *Экспериментальная и клиническая урология*, 2010, 1(3): 1. / Apolikhin O.I., Romikh V.V., Ivanova G.E. Guidelines for the management of patients with neurogenic bladder disorders. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya*, 2010, 1(3): 1.
- Kaplan SA, Chancellor MB, Blaivas JG. Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. *J Urol*, 1991, 146(1): 113-117.
- Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract diseases. *Trans Am Assoc Genitourin Surg*, 1971, 63: 92-96.
- Сивков А.В., Ромих В.В. Симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: уродинамические аспекты. *Consilium Medicum*, 2006, 10. / Sivkov A.V., Romikh V.V. The symptoms of the lower urinary tract dysfunction: urodynamic aspects. *Consilium Medicum*, 2006, 10.
- Cruz F, Nitti V. Chapter 5: Clinical data in neurogenic detrusor overactivity (NDO) and overactive bladder (OAB). *Neurourol Urodyn*, 2014 Jul, Suppl 3: S26-31.
- Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, Nicita G. Neurogenic detrusor overactivity treated with English botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol*, 2008, 53(5): 1013-1019.
- Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol*, 2008, 54(1): 181-187.
- Abrams P, et al. eds. From the 5th ICI, Health Publication Ltd, 2013.
- Stührer M. European Association of Urology. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. 2009. Available from http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2008/Full/Neurogenic_LUTS.pdf. (Last accessed June 2011).
- Pannek J et al. European Association of Urology. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. 2011 (Last accessed January 2013).
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*, 2003, 20(6): 327-336.
- Lucas MG et al. EAU guidelines on urinary incontinence. 2012. Available from <http://www.uroweb.org/gls/pdf/18> (Last accessed February 2013).
- NICE guideline. Urinary incontinence in women: the management of urinary incontinence in women. Draft for consultation. Available from <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13019/62658/62658.pdf>. (Last accessed March 2013).

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ:

РАСШИРЯЕМ ГОРИЗОНТЫ

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – одно из наиболее частых расстройств мочеиспускания. Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП, ГМП) – синдром, характеризующийся наличием императивных позывов, сопровождающихся или не сопровождающихся ургентным недержанием мочи обычно в сочетании с учащенным мочеиспусканием и ноктурией, при доказанном отсутствии инфекции или других явных патологических изменений. Фармакотерапия – приоритетный метод лечения ГАМП. Основной группой лекарственных средств являются м-холиноблокаторы (толтеродин, оксибутинин, тропсия хлорид, солифенацин). Солифенацин – современный и эффективный препарат для лечения ГАМП, имеющий ограничения по показаниям, таким как закрытоугольная глаукома, задержка мочи, тяжелые желудочно-кишечные заболевания, миастения gravis. Мирабегрон – первый агонист $\beta 3$ -адренорецепторов для лечения ГАМП, который подтвердил свою эффективность у пациентов, ранее получавших терапию м-холинолитиками. Мирабегрон можно применять при глаукоме и миастении, он не вызывает острую задержку мочи.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, солифенацин, мирабегрон, побочные эффекты, противопоказания.

E.I. KARPOV, PhD in medicine, Municipal Hospital No.6, Medical Center Garmonia, Ryazan
THERAPY OF HYPERACTIVE URINARY BLADDER: EXPANSION OF HORIZONS

Hyperactive urinary bladder (HUB) is one of the most frequent disturbances of the urination. Hyperactive urinary bladder (HUB) is a syndrome characterized by presence of imperative uristhesia accompanied and not accompanied by urgent urinary incontinence usually in combination with frequent urination and nocturia with proved lack of infection and other evident pathologic changes. Pharmacotherapy is a priority method of HUB therapy. The major group of drugs is m-cholinblockers (tolterodine, oxybutinine, trospium chloride, solifenacin).

Solifenacin is a modern and effective drug for therapy of HUB that has limitations on indications such as closed-angle glaucoma, retention of urine, grave gastrointestinal diseases, myasthenia gravis.

Mirabegron is the first $\beta 3$ -adrenoreceptor antagonist for therapy of HUB that proved its effectiveness in patients who previously received therapy by m-cholinolytics. Mirabegron can be used at glaucoma and myasthenia, it doesn't cause acute urine retention.

Keywords: hyperactive urinary bladder, solifenacin, mirabegron, side effects, contraindications.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – одно из наиболее частых расстройств мочеиспускания. В Европе приблизительно 17% взрослого населения испытывают симптомы ГАМП. Самыми распространенными симптомами ГАМП являются учащенное мочеиспускание (85%), ургентные позывы к мочеиспусканию (54%) и недержание мочи (36%) [1].

И у мужчин, и у женщин с выраженными симптомами ГАМП отмечается низкий уровень качества жизни и работоспособности, а также тревожность и депрессия. Отмечено, что частота вышеуказанных симптомов увеличивается с возрастом [2, 3]. Симптомы наполнения чаще наблюдаются у женщин, симптомы опорожнения и симптомы, возникающие после мочеиспускания, – чаще у мужчин [4–6].

В 2003 г. Международным обществом по удержанию мочи (International Continence Society) предложен термин ГАМП (гиперактивный мочевой пузырь) для клинического определения детрузорной гиперактивности.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП, ГМП) – синдром, характеризующийся наличием императивных позывов, сопровождающихся или не сопровождающихся ургентным недержанием мочи обычно в сочетании с учащенным мочеиспусканием и ноктурией, при доказанном отсутствии инфекции или других явных патологических изменений.

ГМП происходит вследствие гиперактивности детрузора нейрогенного или идиопатического характера. Нейрогенная детрузорная гиперактивность связана с неврологическими заболеваниями. Нейрогенные нарушения происходят на уровне супраспинальных центров нервной системы и проводящих путей спинного мозга (табл. 1).

При идиопатической детрузорной гиперактивности причина непроизвольных сокращений детрузора неизвестна.

Нарушение мочеиспускания по ирритативному типу может встречаться при следующих заболеваниях: травмах и опухолях головного и спинного мозга, воспалительно-дегенеративных заболеваниях позвоночника, рассеянном склерозе, нарушениях мозгового кровообращения, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и сахарном диабете.

Несмотря на разнообразие этих заболеваний, все они приводят к принципиально одинаковым, хотя и имеющим специфические оттенки, нарушениям мочеиспускания [7].

При выявлении ГАМП можно сразу начинать лечение для улучшения качества жизни больного путем купирования учащенного и ургентного мочеиспускания.

В случае неэффективности лечения или по желанию больного уточняют формы ГАМП (идиопатическая или нейрогенная детрузорная гиперактивность, ГАМП без детрузорной гиперактивности). Для этого проводят цисто-

метрию и специальные тесты с холодной водой и лидокаином, которые позволяют выявить неврологические нарушения, лежащие в основе развития детрузорной гиперактивности. Во всех случаях при выявлении детрузорной гиперактивности показано детальное неврологическое обследование.

Выделяют три основных направления симптоматического лечения ГАМП:

1. Фармакотерапия – м-холиноблокаторы, миотропные спазмолитические релаксанты, блокаторы медленных кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты. Основной группой лекарственных препаратов являются м-холиноблокаторы (толтеродин, оксибутирин, тропия хлорид, солифенацин).
2. Поведенческая терапия и биологическая обратная связь (БОС).
3. Физиотерапия.

Согласно рекомендациям Международного общества по вопросам недержания мочи (ICS – International Continence Society) при лечении больных ГАМП приоритетной является фармакотерапия.

Антихолинергические препараты блокируют м-холинорецепторы в мочевом пузыре, за счет чего достигают уменьшения сократимости детрузора в условиях его гиперрефлексии [8].

Солифенацин – наиболее селективный представитель из этой группы. Солифенацин является специфическим конкурентным ингибитором мускариновых рецепторов, преимущественно м3-подтипа. При этом он имеет низкое или отсутствие сродства к различным другим рецепторам и ионным каналам.

Эффективность препарата солифенацин, изученная в нескольких двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических испытаниях на мужчинах и женщинах с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, наблюдалась уже в течение первой недели лечения и стабилизировалась на протяжении последующих 12 нед.

Таблица 1. Уровни локализации поражения нервной системы

Уровень нарушения	Область поражения	Клинические проявления
Церебральный (супраспинальный)	Выше моста мозга (центр Баррингтона – центр мочеиспускания в ростральной части варолиева моста)	Ирритативные симптомы (нейрогенная детрузорная гиперактивность)
Надкрестцовый (супрасакральный)	Шейный и грудной отделы спинного мозга	Ирритативные симптомы Обструктивные симптомы (детрузорно-сфинктерная диссинергия) Сфинктерное недержание (тяжелая форма недержания)
Крестцовый (сакральный)	Крестцовый отдел спинного мозга	Обструктивные симптомы (снижение сократительной способности детрузора, гипорефлексия)

лечения. Максимальный эффект от действия препарата выявляется уже через 4 нед. Эффективность от применения сохраняется в течение длительного применения (по меньшей мере – 12 мес.).

Прежде чем начать лечение солифенацином, следует установить, нет ли других причин учащенного мочеиспускания. Если выявлена инфекция мочевых путей, следует начать соответствующее антибактериальное лечение. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам: с клинически значимой обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, ведущей к риску развития задержки мочи; с желудочно-кишечными обструктивными заболеваниями; с риском пониженной моторики желудочно-кишечного тракта; с тяжелой почечной (клиренс креатинина <30 мл/мин) и умеренной печеночной (показатель Чайльда – Пью от 7 до 9) недостаточностью; дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг. Не рекомендуется одновременно с солифенацином принимать сильный ингибитор CYP3A4 (например, кетоконазол). При грыже пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальном рефлюксе и приеме бисфосфонатов одновременный прием солифенацина может вызвать или усилить эзофагит. Следует соблюдать осторожность и пациентам с автономной нейропатией при приеме солифенацина.

Солифенацин может вызывать побочные эффекты, связанные с антихолинергическим действием, чаще слабой или умеренной выраженности. Частота этих нежелательных эффектов зависит от дозы. Наиболее часто отмечаемый побочный эффект солифенацина – сухость во рту. Она наблюдалась у 11% пациентов, получавших дозу 5 мг в день, у 22% пациентов, получавших дозу 10 мг в день, и у 4% пациентов, получавших плацебо. Выраженность сухости во рту обычно была слабой и лишь в редких случаях приводила к прерыванию лечения.

Среди частых побочных эффектов солифенацина можно отметить еще нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (запор, тошнота, диспепсия, боль в животе); нарушения со стороны органов зрения (нечеткость зрения (нарушение аккомодации)).

Следует помнить о противопоказаниях к приему солифенацина. К ним относят в первую очередь задержку мочеиспускания и закрытоугольную глаукому, а также тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон); миастению gravis; повышенную чувствительность к компонентам препарата; проведение гемодиализа; тяжелую печеночную недостаточность; тяжелую почечную недостаточность или умеренную печеночную недостаточность при одновременном лечении сильными ингибиторами CYP3A4, например кетоконазолом. Солифенацин, подобно другим антихолинергическим препаратам, может вызывать нечеткость зрительного восприятия, а также (редко) сонливость и чувство усталости, что может отрицательно сказаться на способности управлять автомобилем и работать с механизмами.

Солифенацин прочно вошел в клиническую практику лечения ГАМП и зарекомендовал себя как надежный и эффективный препарат. В то же время иногда наблюдаются отказы от лечения из-за неэффективности препарата

или развившихся побочных эффектов [9, 10]. Также солифенацин нельзя назначать пациентам с закрытоугольной глаукомой, с риском задержки мочи, тяжелыми желудочно-кишечными заболеваниями, миастенией gravis.

В 2015 г. в России появился новый препарат для лечения ГАМП. Впервые он появился в 2011 г. в Японии, в США – в 2012 г. и в 2013 г. в Европе. Это мирабегрон – мощный селективный агонист β_3 -адренорецепторов. В исследованиях при воздействии мирабегрона продемонстрировано расслабление гладких мышц мочевого пузыря, а также увеличение концентраций цАМФ в тканях мочевого пузыря. Таким образом, мирабегрон улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счет стимуляции β_3 -адренорецепторов, расположенных в его стенке.

В исследованиях продемонстрирована эффективность мирабегрона как у пациентов, ранее получавших м-холиноблокаторы для лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), так и у пациентов без анамнеза предыдущей терапии м-холиноблокаторами. Мирабегрон также был эффективен у пациентов с ГМП, которые прекратили лечение м-холиноблокаторами из-за отсутствия эффекта [11].

В ходе 12-недельного исследования у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей (СНМП) и инфравезикальной обструкции (ИВО) продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость мирабегрона в дозах 50 и 100 мг 1 раз в сутки, а также отсутствие влияния мирабегрона на цистометрические показатели.

В дозах 50 и 100 мг мирабегрон не оказывает влияния на скорректированный по частоте пульса интервал QT (величина QTc), что зафиксировано при проведении анализа для групп по половому признаку и для всей группы пациентов.

При приеме мирабегрона в дозе 100 мг один раз в сутки у здоровых добровольцев не зафиксировано повышения ВГД [12].

Среди частых побочных эффектов мирабегрона надо отметить инфекции мочевыводящих путей, тахикардию. Нечасто встречаются вагинальная инфекция, вульвовагинальный зуд, цистит, а также повышение артериального давления, фибрилляция предсердий; диспепсия, гастрит; крапивница, макуло-папулезная сыпь и кожный зуд. Иногда может возникнуть воспаление суставов и повышение уровней ГГТ, АСТ, АЛТ [13].

Для приема мирабегрона существенно меньше противопоказаний, чем для солифенацина. Это гиперчувствительность к активному компоненту препарата или к вспомогательным веществам, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность и период лактации. Противопоказанием к приему мирабегрона являются терминальная стадия почечной недостаточности, тяжелая стадия почечной и печеночной недостаточности при одновременном лечении сильными ингибиторами CYP3A4, например кетоназолом. Надо заметить, что мирабегрон не оказывает клинически значимого влияния на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами.

Суммируя вышесказанное, различия в механизме действия, побочных эффектах, противопоказаниях к приему солифенацина и мирабегрона можно отразить в таблице 2.

Таблица 2. Различия солифенацина и мирабегрона

Критерии	Солифенацин	Мирабегрон
Фармакологическая группа	м3-холиноблокатор	агонист β_3 -адренорецепторов
Запоры	да	нет
Сухость во рту	да	нет
Повышение внутриглазного давления	да	нет
Задержка мочеиспускания	да	нет
Применение при миастении	нет	да
Влияние на вождение автомобиля и управление механизмами	вызывает нечеткость зрительного восприятия, редко – сонливость	не влияет

ВЫВОДЫ

Фармакотерапия является основным методом лечения пациентов с ГАМП.

Солифенацин – современный и эффективный препарат для лечения ГАМП, имеющий ограничения по показаниям, таким как закрытоугольная глаукома, задержка мочи, тяжелые желудочно-кишечные заболевания, миастения gravis.

Мирабегрон – первый агонист β_3 -адренорецепторов для лечения ГАМП, который подтвердил свою эффективность у пациентов, ранее получавших терапию м-холинолитиками. Мирабегрон можно применять при глаукоме и миастении, не вызывает острую задержку мочи.



ЛИТЕРАТУРА

- Milsom I, Abrams P, Cardoso L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*, 2001, 87(9): 760-6.
- Гориловский М.Л., Лахно Д.А. Гиперактивность мочевого пузыря. *ПМЖ*, 2005, 13(25): 1691-1694./Gorilovskiy M.L., Lakhno D.A. Hyperactivity of urinary bladder. *RMZ*, 2005, 13 (25): 1691-1694.
- Verner P. Tolterodin – profile leci. *Farmakologie*, 2005, 5: 464-469.
- Irwin D.E., Milsom I, Huskaar S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*, 2006, 50(6): 0306-14.
- Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology*, 2003, 62 (5 Suppl 2): 28-37, discussion 40-2.
- Abrams P, Artibani W, Cardoso L et al. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. *Neurourol Urodyn*, 2009, 28(4): 287.
- Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2014. М., 2014. 968 с. / Clinical Recommendations of European Urologist Association, 2014. М., 2014, 968 p.
- Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания: руководство. Под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 176 с. / Gadjeva Z.K. Disturbances of urination: Guidance. Ed. by Y.G. Alyaev. M.: GEOTAR-Media, 2010, 176 p.
- Benner JS, Nichol MB, Rovner ES et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int*, 2010, 105(9): 1276-82.
- Compton G, Jackson J, Jenes J. Reasons for switching antimuscarinic therapy: Results from a European cross-sectional survey of physicians, and patients with OAB. Poster presented at the European Association of Urology Annual Meeting 2012. Poster 691.
- Khullar V, Amarencio G, Angulo J.C., et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a 3-adrenoreceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European-Australian Phase 3 Trial. *Eur Urol*, 2013, 63(2): 283-95.
- Novack GD, Lewis RA, Vogel R et al. Randomized, double-masked, placebo-controlled study to assess the ocular safety of mirabegron in healthy volunteers. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013 Apr 15, Epub ahead of print.
- Astellas Pharma Europe Ltd. Betmiga™ Summary of Product Characteristics. January 2013.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ПРИ ТРАВМАХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

При лечении пациентов с повреждениями опорно-двигательного аппарата необходимо применение средств по предупреждению развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Наряду с немедикаментозными мероприятиями, препаратами выбора среди антикоагулянтов при консервативном лечении повреждений и в предоперационном периоде являются низкомолекулярные гепарины (НМГ). Препарат НМГ второго поколения – бемипарин натрия – показывает хорошие эффективность и безопасность и может применяться у пациентов со средней и высокой степенью риска развития ВТЭО.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, предупреждение в травматологии и ортопедии, низкомолекулярные гепарины, бемипарин натрия

S.S. KOPENKIN, PhD in medicine, Pirogov National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia
PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN TRAUMAS OF LOCOMOTOR SYSTEM

Therapy of patients with disturbances of the locomotor system requires use of drugs to prevent venous thromboembolic complications. In addition to non-drug measures low-molecular heparins are the drugs of choice among coagulants at conservative therapy of traumas and in the post-operative period. The second generation low-molecular heparin – bemirin sodium – demonstrates high effectiveness and safety and might be applied by patients with medium and high degree of development of venous thromboembolic complications (VTEC).

Keywords: venous thromboembolic complications, prevention in traumatology and orthopedics, low-molecular heparins, sodium bemiparin.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Вопросы предупреждения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) остаются в зоне внимания практикующих травматологов и ортопедов. Этот интерес обусловлен высокой вероятностью развития ВТЭО – тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) при повреждениях опорно-двигательного аппарата (ОДА) и оперативных вмешательствах на нем.

Как известно, венозный тромбоз развивается при сочетании повреждения сосудистой стенки, замедления тока крови и гиперкоагуляции. Эти составляющие «триады» Р. Вирхова появляются при любой травме или оперативном вмешательстве. Имобилизация сегмента конечности или пациента, уменьшение ОЦК, общая анестезия с миорелаксантами снижают скорость кровотока в венах, а повреждение тканей приводит к активации факторов свертывания. С помощью современных методов исследования доказано, что, если не применялись средства профилактики, флелотромбоз развивался у значительно-го числа больных с переломами голени, бедра, таза, позвоночника, сопровождающихся ограничением подвижности [1]. В то же время истинное число ВТЭО не всегда очевидно врачу-клиницисту, т. к. большинство тромбозов «немые», т. е. протекают на фоне травмы и оперативного вмешательства без ярких клинических проявлений, а часть ТГВ и ТЭЛА развиваются уже на постгоспитальном

этапе лечения, что создает реальную угрозу жизни больных и приводит к увеличению смертности от тромбоэмболических осложнений.

Наиболее опасным периодом является время с момента травмы до операции. В отечественной травматологии значительное число операций остеосинтеза проводится в отсроченном порядке, из-за чего продолжительность предоперационной иммобилизации пациентов составляет несколько дней. Широкое распространение консервативных методов лечения переломов также приводит к длительному периоду ограничения подвижности пациентов. Эти факторы, приводя к замедлению кровотока, увеличивают опасность развития венозного тромбоза. Часто именно в этот период развивается эмбологенно опасный ТГВ. Мы провели ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) вен нижних конечностей у 59 пациентов с переломами шейки бедра, которые поступили для выполнения эндопротезирования тазобедренного сустава. Все они были ограниченно подвижны с момента травмы (активность в пределах кровати) в течение 1–10 суток. После травмы 35 (59,3%) получали антикоагулянты в предоперационном периоде (33 – нефракционированный гепарин (НФГ), 2 – низкомолекулярный гепарин (НМГ)), 14 больных получали в сутки по 125 мг аспирина, 10 больных медикаментозную профилактику не получали. Немедикаментозная профилактика ВТЭО не проводилась. Клинические признаки ТГВ при поступлении

выявлены у 2 пациентов. При УЗАС признаки тромбоза выявлены у 25 (42,4%) пациентов (ТГВ голени – у 14, подколенной вены – у 4, вен бедра – у 7), причем в 10 случаях тромбоз был двусторонним, а у 7 пациентов выявлены флотирующие эмбологенно опасные тромбы. По данным Центрального института травматологии и ортопедии, ТГВ был выявлен в предоперационном периоде у половины поступивших больных с переломами шейки бедра, не получавших профилактики [2]. Из-за этого в конце прошлого века в ряде травматолого-ортопедических отделений стационаров четверть летальных исходов была обусловлена развитием ВТЭО [3].

В последние десятилетия ситуация стала меняться в лучшую сторону. Были разработаны Российские клинические рекомендации по предупреждению и лечению ВТЭО, появились эффективные средства профилактики, которые стали внедряться в отечественную клиническую практику.

ТАКТИКА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ВТЭО

Современная тактика предупреждения развития ВТЭО предусматривает четкий алгоритм действий врача. При оказании помощи пациенту с повреждением или заболеванием ОДА следует выявить у больного *факторы риска* развития ТГВ и на основе их анализа установить степень риска развития ВТЭО. Важно, чтобы установленная степень риска и предпринятые меры профилактики были отражены в медицинской документации (истории болезни, амбулаторной карте). Всем пациентам применяют немедикаментозные средства профилактики, а при средней или высокой степени риска и отсутствии противопоказаний дополнительно назначают антикоагулянты (*табл. 1*).

Таблица 1. Средства профилактики ВТЭО

Немедикаментозные средства	Медикаментозные средства
- Статическая эластическая или перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей - Ранняя активизация больного - Ранняя стабильная фиксация отломков - Восстановление ОЦК, нормализация гемодинамики - ЛФК: активные и пассивные движения - Возвышенное положение ног - Предупреждение инфекционных осложнений - Электростимуляция	- Антикоагулянты прямого действия - Антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина К) - Антиагреганты/антитромбоцитарные препараты

ОЦК – объем циркулирующей крови; ЛФК – лечебная физкультура

Для ускорения венозного кровотока используются механические способы профилактики: последовательная перемежающаяся пневматическая компрессия, венозная помпа для стопы, компрессионный трикотаж (эластические чулки, обеспечивающие оптимальное распределение дав-

ления на нижние конечности) или эластичные бинты. Их использование не связано с опасностью геморрагических осложнений, поэтому может начинаться в первые часы после травмы и при продолжающемся кровотечении, когда применение антикоагулянтов противопоказано.

Последовательная перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей с помощью специальных манжет и аппарата является наиболее эффективным из механических способов профилактики. Ее применяют у пациентов, находящихся на постельном режиме. Статическую эластическую компрессию нижних конечностей с помощью компрессионного трикотажа или эластичных бинтов следует начинать при поступлении больного, поскольку пребывание в стационаре всегда связано с ограничением двигательной активности и замедлением скорости венозного кровотока. Для своевременного применения этого способа профилактики в стационаре необходимо иметь запас эластичных бинтов средней степени растяжимости. Накладывать эластичный бинт, ежедневно проверять и при необходимости корректировать состояние повязки должен обученный персонал. Необходимо отметить, что на одном из первых мест по эффективности предупреждения ТГВ стоит ранняя активизация больного после перелома и операции, в т. ч. за счет применения современных малотравматичных технологий остеосинтеза и эндопротезирования.

Однако большинство пациентов с повреждениями ОДА имеют среднюю и высокую степень риска развития ВТЭО, и применения у них только немедикаментозных средств профилактики недостаточно.

Медикаментозную профилактику необходимо проводить всем пациентам со средней и высокой степенью риска развития ВТЭО при отсутствии противопоказаний к введению антикоагулянтов. Современные антикоагулянты обладают доказанной эффективностью и безопасностью. Они показаны пациентам, которым применяется консервативный или оперативный метод лечения до тех пор, пока сохраняется риск развития ВТЭО. Если оперативное лечение пациента с травмой планируется выполнить в отсроченном порядке (через несколько суток после повреждения), то медикаментозную профилактику следует проводить в течение всего предоперационного периода. Начинать введение антикоагулянтов нужно как можно раньше. При высоком риске кровотечений или продолжающемся кровотечении при острой травме начинать профилактику следует с использования немедикаментозных средств, а после достижения первичного гемостаза и устранения опасности кровотечения нужно дополнительно назначить антикоагулянты. Их применение у травматологических пациентов в большинстве случаев целесообразно начинать после того, как больной будет обследован, выявлены противопоказания и достигнут первичный гемостаз. У больных с неполным повреждением спинного мозга и спинальной гематомой по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии начало введения антикоагулянтов должно быть отсрочено на 1–3 сут. Антикоагулянты назначают тогда, когда польза от их введения превышает риск. Эффек-



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики венозной тромбоэмболии¹

- Удобство применения
в клинической практике¹
- Оптимальный
фармакологический
профиль²
- Выраженный
антитромботический эффект.
Минимальный риск развития
кровотечений²



1. Инструкция по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.
2. Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

* Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:

Показания к применению: профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст.

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции.

Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 20.05.2015). Журнал "Флебология", том 9, выпуск 2, 4.2015. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини" 123317, Москва, Пресненская набережная, д.1 О. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru> Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
RU-ZIB-02-2016 Одобрено 15.06.2016.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

тивность, безопасность антикоагулянтов и показания к их применению при различных клинических ситуациях отличаются, поэтому Российские клинические рекомендации «Профилактика ВТЭО в травматологии и ортопедии» предусматривают приоритетность назначения препаратов (табл. 2) [4].

Препаратами выбора для проведения фармакопрофилактики в предоперационном периоде и при консервативном лечении повреждений признаны НМГ. Их назначают в дозах, рекомендованных производителями для профилактики ТГВ у травматологических больных 1 р/сут под кожу живота. Перед операцией последнюю инъекцию выполняют, как правило, не позже, чем за 12 ч до вмешательства (обычно вечером накануне операции). При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) и очень низкой массе тела пациента (<40 кг) целесообразно уменьшить суточную дозу НМГ в 2 раза, больным с избыточной массой тела – увеличить на 25%. У таких пациентов оправдана коррекция дозы НМГ по уровню анти-Ха-активности в крови. В остальных случаях рутинный лабораторный контроль антикоагулянтного действия НМГ не нужен. При использовании любых антикоагулянтов необходимо исходно определить и регу-

лярно контролировать уровень гемоглобина, гематокрит, количество тромбоцитов и клиренс креатинина.

Международные непатентованные названия, применяющихся в РФ НМГ и их свойства, приведены в таблице 3 [6].

Таблица 3. Сравнительная характеристика гепаринов

Препарат	Средняя молекулярная масса (дальтон)	Анти-Ха/Анти-IIa	T _{1/2} (часов)
НФГ	16 000	1:1	0,5–1
Парнапарин	5 000	1,5–3,0	6,0
Бемипарин	3 600	8,0	5,2–5,4
Далтепарин	6 000	1,9–3,2	2,3–2,8
Эноксапарин	4 500	3,3–5,3	4,0–4,4
Надропарин	4 300	2,5–4,0	3,7

В последние годы созданы НМГ второго поколения, представителем которых является бемипарин натрия

(Цибор, компания Берлин-Хеми). Бемипарин натрия получают путем деполимеризации гепарина-натрия. Препарат имеет самую низкую среднюю молекулярную массу среди зарегистрированных в РФ НМГ – 3 000–4 200 Дальтон. После подкожного введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность его составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха-активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах – 2 500 МЕ и 3 500 МЕ – достигается через 2–3 ч. Интересно, что при использовании этих доз анти-IIa-активность не обнаруживается, что обуславливает уменьшение опасности кровотечений. Период полувыведения препарата составляет 5–6 ч [7]. Среди препаратов НМГ, зарегистрированных в РФ, бемипарин, обладая минимальной средней молекулярной массой, имеет наибольший период полувыведения и оптимальное соотношение анти-X-а/анти-II-а активностей.

Бемипарин натрия может применяться для профилактики развития ВТЭО при консервативном и оперативном лечении пациентов травматолого-ортопедического профиля. Рекомендованная суточная доза бемипарина натрия – 2 500 МЕ при средней степени риска или 3 500 МЕ при высокой степени риска. Препарат вводят один раз в сутки под кожу

Таблица 2. Антикоагулянты, рекомендуемые для профилактики ВТЭО

Планируемое лечение	Рекомендуемые антикоагулянты*	Длительность профилактики
Консервативное лечение повреждений и заболеваний ОДА, сопровождающееся длительным ограничением подвижности пациента	1. НМГ 2. НФГ 3. Антагонисты витамина К (варфарин)	До восстановления обычной двигательной активности
Отсроченное оперативное лечение повреждений позвоночника, таза, нижних конечностей (предоперационный период)	1. НМГ 2. НФГ	До дня операции (дальнейший режим см. ниже)
Остеосинтез бедра	1. Фондапаринукс натрия 2. НМГ 3. Дабигатрана этексилат или ривароксабан** 4. НФГ 5. Антагонисты витамина К (варфарин)	Не менее 5–6 нед.
Эндопротезирование тазобедренного, коленного суставов	1. НМГ или фондапаринукс натрия, или дабигатрана этексилат, или ривароксабан 2. НФГ 3. Антагонисты витамина К (варфарин)	Не менее 5–6 нед. (подробности см. в тексте)
Другие большие ортопедические операции на нижних конечностях	1. НМГ 2. Дабигатрана этексилат** или ривароксабан** 3. НФГ 4. Антагонисты витамина К (варфарин)	До восстановления обычного двигательного режима (подробности см. в тексте)
Другие операции на ОДА	1. НМГ 2. Дабигатрана этексилат** 3. НФГ 4. Антагонисты витамина К (варфарин)	До восстановления обычной двигательной активности

ОДА – опорно-двигательный аппарат; НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин.

* Препараты пронумерованы в порядке приоритетности назначения (в соответствии с накопленной доказательной базой и суждением экспертов).

** Эти лекарственные средства изучены при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава, однако, согласно регистрации в Российской Федерации, могут использоваться и при указанных ортопедических операциях.

живота. Одной из особенностей применения препарата является возможность начала его введения через 6 часов после окончания планового хирургического вмешательства. Опыт применения Бемипарина в нашей клинике травматологии и ортопедии подтвердил его эффективность и безопасность в профилактике ВТЭО при ортопедических вмешательствах [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мероприятия по предупреждению развития ВТЭО должны проводиться у всех больных с ограничением подвижности.

Оказывая помощь пациентам с повреждениями и заболеваниями ОДА, врач должен оценить опасность развития ВТЭО. При средней и высокой степени риска развития ВТЭО в комплекс средств по предупреждению этих осложнений должны быть включены антикоагулянты. Препаратами выбора для применения в предоперационном периоде и при консервативном лечении пациентов с повреждениями и заболеваниями ОДА являются НМГ.

Представитель второго поколения НМГ – бемипарин натрия – обладает высокой эффективностью и безопасностью при применении в качестве антикоагулянта прямого действия и может применяться для профилактики ВТЭО у пациентов со средней и высокой степенью риска развития ТГВ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Geerts W, Pineo G, Heit J et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126: 338-400.
2. Матвеева Н.Ю., Еськин Н.А., Нацвлишвили З.Г. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей у больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии*, 2002, 2: 54-57. / Matveeva N.Y., Eskin N.A., Natsvlishvili Z.G. Thromboses of lower extremities deep veins in patients after hip replacement. *Vestnik travmatologii i ortopedii*, 2002, 2: 54-57.
3. Скороглазов А.В., Копенкин С.С. Профилактика тромбоземболических осложнений у травматологических больных в остром периоде травмы. В сб. Профилактика тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии. М. 2003: 18-33. / Skoroglyadov A.V., Kopenkin S.S. Prevention of thromboembolic complications in traumatology patients in acute trauma period. In coll. Prevention of thromboembolic complications in traumatology and orthopedy. M. 2003: 18-33.
4. Профилактика венозных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии: Российские клинические рекомендации. *Травматология и ортопедия России*, 2012, Приложение 1: 2-24. / Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics: Russian clinical recommendations. *Travmatologiya i ortopedia Rossii*, 2012, Appendix 1: 2-24.
5. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н., Бут-Гусайм А.Б. Применение препарата Цибор для профилактики тромбоземболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов. *Consilium Medicum/Хирургия*, 2011, 2: 38-40. / Butrov A.V., Kondrashenko E.N., But-Gusaim A.B. Application of Zibor for prevention of thromboembolic complications in arthroplasty of large joints. *Consilium Medicum/Khirurgia*, 2011, 2: 38-40.
6. Адаптировано из Planes A. *Expert Opin. Pharmacother*, 2003, 4(9): 1551-1561. / Adapted from Planes A. *Expert Opin. Pharmacother*, 2003, 4(9): 1551-1561.
7. Инструкции по медицинскому применению препаратов Цибор®2500 и Цибор®3500, Patient Leaflet Information for Zibor®2500 and Zibor®3500.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Автор приводит обзор литературных данных, посвященный проблеме терминологии и классификации хронических ран, а также обзор методов местного лечения таких ран с иллюстрациями из собственной клинической практики.

Ключевые слова: хроническая рана, методы лечения.

V.N. OBOLENSKIY, PhD

State financed health institution City clinical hospital No. 13 Board of Health of Moscow, State financed educational institution, Higher professional education institution Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow
MODERN TREATMENT METHODS OF THE CHRONIC WOUNDS

The author gives a review of published data on the problem of terminology and classification of chronic wounds, as well as an overview of methods for the topical treatment of wounds with illustrations from his own clinical practice.

Keywords: chronic wound treatment.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «ХРОНИЧЕСКАЯ РАНА»

Единого определения понятия «хроническая рана» до сих пор не существует. Можно встретить термины «длительно незаживающая рана», «проблемная» или «сложная» рана, «трофическая язва» (различного генеза). Одни только трофические язвы нижних конечностей по этиологическому фактору могут быть венозные, артериальные, на фоне диабетической нейропатии и ангиопатии, гипертонические (синдром Марторелла), при системных заболеваниях (болезни крови, обмена веществ, коллагенозы, васкулиты, например ливедо-васкулит), нейротрофические, рубцово-трофические, фагеденические (прогрессирующая эпифасциальная гангрена); застойные (на фоне НК), пиогенные, специфические и инфекционные, малигнизированные (новообразования кожи), при токсическом эпидермальном некролизе Лайелла, при врожденных пороках развития сосудистой системы – ангиодисплазиях, лучевые, искусственные и язвы, развившиеся вследствие воздействия физических факторов [1].

Единого временного критерия определения хронической раны также нет.

Одни авторы хронической считают рану, существующую более 4 нед. без признаков активного заживления; исключение составляют обширные раневые дефекты с признаками активной репарации [2].

Другие авторы считают хронической рану, не заживающую при адекватном лечении в течение 6 нед. [3, 4]. Так, в 1983 г. группа шотландских исследователей под руководством J. Dale дала определение хронической трофической язвы нижней конечности как «...открытой раны на голени или стопе, не заживающей более 6 нед.».

Есть мнение, что хронической следует считать рану, не заживающую в течение 8 нед. [5, 6].

Согласно определению специального заседания Европейского общества репарации тканей (Cardiff, Wales, сентябрь 1996), «хронической следует считать рану, не

заживающую в течение периода, который является нормальным для ран подобного типа или локализации». Также существует мнение, что длительно незаживающая рана – это рана, репарация которой нарушена из-за неблагоприятных фоновых состояний [7].

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Практически повсеместно приняты следующие классификации трех основных патологий (ХВН, ХАН, СДС), приводящих на определенной стадии к образованию хронических трофических язв нижних конечностей в подавляющем большинстве случаев – суммарно более 90% всех трофических язв нижних конечностей: классификация хронической венозной недостаточности CEAP, классификация облитерирующих заболеваний периферических артерий по Фонтейну – Покровскому, степень выраженности поражения тканей при СДС (Wagner F.W., 1979). Кроме того, используется классификация диабетических язв Техасского Университета и классификация язвенных дефектов у больных с СДС PEDIS (The Consensus of diabetic foot Supplement, Amsterdam, 2003) и др. [1, 8].

Дополнительно могут быть использованы классификации, описывающие глубину язвенного дефекта и его площадь. По глубине различают: I степень – поверхностная язва (эрозия) в пределах дермы; II степень – язва, достигающая подкожной клетчатки; III степень – язва, пенетрирующая до фасции или субфасциальных структур (мышцы, сухожилия, связки, кости), в полость суставной сумки или сустава; по площади: малые, площадью до 5 см²; средние – от 5 до 20 см²; обширные (гигантские) – свыше 50 см².

Существует общепринятая классификация пролежней: стадия I – устойчивое покраснение кожи, не проходящее после прекращения давления; кожные покровы не нарушены; стадия II – стойкая гиперемия кожи; отслойка эпидермиса; поверхностное нарушение целостности кожных покровов (в виде потертости, пузыря или плоского крате-

ра); стадия III – разрушение (некроз) кожных покровов вплоть до мышечного слоя с проникновением в мышцу; могут быть жидкие выделения из раны; стадия IV – поражение (некроз) всех мягких тканей; наличие полости, в которой видны сухожилия и/или костные образования.

В 1986 г. D.R. Knighton была предложена классификация хронических ран: 1 стадия – поверхностные раны (поражение эпидермиса и дермы); 2 стадия – глубокие раны (поражение подкожно-жировой клетчатки); 3 стадия – поражение фасций; 4 стадия – поражение мышц; 5 стадия – поражение сухожилий, связок и костей; 6 стадия – поражение органов и тканей полостей туловища [9].

В 2004 г. опубликована система оценки хронических ран MEASURE [8, 10], включающая в себя ключевые параметры, используемые при оценке и лечении таких ран: M (Measure) – измерение раны (длина, ширина, глубина и площадь), E (Exudate) – экссудат (количество и качество), A (Appearance) – внешний вид (раневое ложе, тип ткани и количество), S (Suffering) – болевой синдром (характер и интенсивность боли), U (Undermining) – деструкция (наличие или отсутствие), R (Reevaluate) – наблюдение (регулярный контроль всех параметров), E (Edge) – край (состояние краев раны и окружающей кожи).

Как правило, условиями формирования хронической раны являются повторяющаяся травма (например, нейропатические язвы стоп у больных СД), ишемия, наличие хронической персистирующей местной инфекции, избыточная продукция протеаз в ране и сниженная активность факторов роста [2].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Репаративный процесс включает механизмы гемостаза, воспаления, пролиферации, ремоделирования и их регуляцию с участием цитокинов. Заживление раны представляет собой единый активный динамический процесс, который начинается сразу же с момента повреждения и заканчивается восстановлением целостности ткани. При этом восстановительные процессы хотя и имеют строгую последовательность, могут протекать одновременно и обычно накладываются по времени один на другой [5, 8, 11, 12]. Особенно это выражено при хронических ранах.

Патофизиология хронических ран сложна и разнообразна, но все они имеют одну общую особенность – длительно протекающее воспаление, которое приводит к обширному повреждению ткани и препятствует заживлению.

Лечение хронических ран представляет крайне сложную клиническую проблему и требует устранения повреждающих факторов, улучшения регионарного венозного и артериального кровообращения. Если повреждающие факторы не устранены, хронические раны, даже при интенсивном лечении, длительно не заживают, а после заживления часто рецидивируют. Лечение хронических ран должно быть максимально атравматичным и соответствовать принципу, принятому всеми современными хирургами: «Не вводите в рану то, что не ввели бы в собственный глаз» [12].

Подходы к лечению хронических ран весьма разнообразны. Признанными следует считать:

- сформулированную в 2002 г. теорию Wound Bed Preparation (Falanga V., 2002). Wound Bed Preparation – стратегия обработки основания раны с целью перевода хронической раны в острую и удаления как некротического компонента, состоящего из некротической ткани, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата; стратегия перенесла несколько пересмотров и уточнений, однако в целом актуальна и сегодня [13];

- принцип заживления ран во влажной среде (Moist Wound Healing, G.D. Winter, 1962) и систему TIME (Международный Консультативный Совет по лечению ран, 2003): T (Tissue) – удаление нежизнеспособных, в т. ч. некротизированных тканей; I (Infection) – подавление инфекции; M (Moisture) – контроль уровня влажности (раневой экссудации); E (Edge) – стимуляция репаративных процессов и/или эпителизации [14].

Хронические раны в большинстве случаев покрыты сплошным слоем фибрина и некротических масс, создающих механический барьер для регенерации тканей и являющихся излюбленной средой для роста бактерий, создавая потенциальный источник инфекции [15]. По этой причине очищение является первым и основным шагом при лечении хронических ран.

Дебридмент (очищение раны) может быть хирургическим (некрэктомия), механическим (например, технология Debrisoft или Shave-терапия), физическим (гидрохирургическая обработка, ультразвуковая кавитация, обработка аргон-плазменными потоками или воздушно-плазменными потоками, обработка высокоэнергетическим лазерным излучением), химическим (различные препараты, содержащие протеолитические ферменты, например отечественный препарат Асептисорб ДТ – фермент/сорбент/антисептик) и биологическим (личинки зеленых мух – Larval therapy). Также рекомендовано промывание ран с использованием принципа «пульсирующей струи», применение охлажденного озонированного физиологического раствора или гипербарически оксигенизированных растворов антисептиков.

Подавление инфекции и воспаления осуществляется за счет местной и системной антибактериальной и противовоспалительной терапии, использования антисептиков и описанных выше физических методов воздействия. Следует избегать применения концентрированных антисептиков (йод-повидон, перекись водорода, гипохлорид натрия и др.), традиционно используемых при острых ранах: в условиях хронической раны они не только уничтожают микроорганизмы, но и оказывают цитотоксическое действие, повреждая грануляционную ткань.

Так, аэрационная и инстилляционная озонотерапия сопровождается рядом эффектов: антимикробный, фунгицидный и противовирусный; противовоспалительное и иммуномодулирующее действие; усиление микроциркуляции; улучшение реологических свойств крови; нормализация процессов перикисного окисления липидов и антиоксидантной защиты; увеличение оксигенации крови

и снижение тканевой гипоксии. При промывании охлажденным раствором местная гипотермия сопровождается обезболивающим и противоотечным эффектами. Раневой диализ гипербарически оксигенизированными растворами приводит к активному удалению некротоксинов, стабилизации тканевого дыхания и стимуляции процессов пролиферации.

Обработка воздушно-плазменными потоками и NO-терапия сопровождаются бесконтактным «выпариванием» некротизированных тканей, тотальным бактерицидным эффектом, стимуляцией утилизации кислорода в тканях, эндотелий-протективным действием и стимуляцией роста соединительной ткани [1].

По данным ряда исследований, клиническая эффективность плазменного потока при воздействии на биологические ткани обусловлена комплексом физико-химических явлений, а также медико-биологических эффектов промежуточных и конечных продуктов плазмогенерации. К такому относятся:

- сконцентрированная сверхтемпература в эпицентре плазменного факела, что дает возможность применять плазматрон как в виде плазменного скальпеля, так и в качестве коагулятора, стерилизатора раневой поверхности [16];
- инфракрасное излучение плазменной струи – своеобразный тепловой катализатор, обеспечивающий усиление биохимических реакций в клеточных и тканевых структурах в зоне воздействия, нормализацию обменных процессов, а также улучшение лимфо- и кровообращения вследствие расширения капилляров облученных тканей;
- жесткое ультрафиолетовое излучение ($\lambda < 250$ нм) плазменного факела не только стимулирует ткани раневого дефекта, но и обеспечивает выраженное бактерицидное действие на раневую микрофлору;
- высокая концентрация озона ($> 0,5$ мт/м³) в зоне воздействия плазменного потока, образующегося из атмосферного кислорода под действием ультрафиолета, электрического разряда и мощного ионизированного потока;
- газодинамическая турбулентность ионизированного

потока, способствующая нагнетанию высокоактивных химических веществ и тепловой энергии в местные ткани раневого дефекта и в неповрежденные кожные покровы, а также осуществляющая дополнительный мягкий «газо-тепловой» массаж этих поверхностных структур [17–19].

Одним из первых опытов практического применения газовой плазмы (ГП) в биологии, экологии и медицине стало использование плазмы как агента, разрушающего биологические объекты и структуры. Так появилась плазменная хирургия и методы плазменной стерилизации медицинского инструментария. В целом для плазменной хирургии широко стали применять плазменные скальпели, где с помощью высокотемпературной плазменной струи (с температурой порядка 100 000 °С) производят рассечение и спекание тканей. Опыт применения плазменных скальпелей хирургами показывает, что газовая плазма способна не только к деструкции биоткани, но и способна эффективно стерилизовать обрабатываемую поверхность (при минимизации температурного фактора). Внедрение в медицинскую практику метода стерилизации, основанного на использовании ГП, оказалось весьма перспективно, поскольку позволяет стерилизовать самые разнообразные материалы, в т. ч. полимеры, которые требуют щадящих (нетермических), быстрых, безопасных и дешевых способов стерилизации. Температура газовой плазмы при выходе из сопла горелки составляла порядка 10 000 °С, при этом уже на расстоянии 10 см плазма охлаждалась до температуры порядка 40 °С, т. е. уже была типичной низкотемпературной аргонной плазмой [18]. Обработка ран аргон-плазменными потоками с расстояния 20–25 см приводит к выраженной стимуляции регенераторных процессов в ране.

Контроль уровня влажности в ранах обеспечивается за счет использования современных интерактивных перевязочных средств [2, 7, 8, 12, 20, 21], а также при использовании метода локального отрицательного давления.

Однако ряд современных повязок способны выполнять одновременно несколько задач, помимо поддержа-

Рисунок 1. Использование повязок-суперпоглопителей и губчатых повязок в клинической практике (TenderWet и PermaFoam, HydroClean и HedroTas, Германия)



Рисунок 2. Этапы лечения хронической раны передней брюшной стенки с функционирующим кишечным свищом. Полимерное покрытие «Локус», Россия



ния влажной среды. Так, повязки, содержащие полиакрилатный суперадсорбирующий полимер (SAP), способны очищать и деконтаминировать рану: SAP подавляет чрезмерную активность протеаз и рост микрофлоры [22].

Гидрогель на полиакрилатной основе непрерывно выделяет и подводит к раневой поверхности раствор Рингера, одновременно абсорбируя и связывая раневой экссудат, содержащий раневой детрит. Кроме того, полиакрилат связывает и удерживает двухвалентные ионы, например Ca^{+2} [15], которые известны как ингибиторы фибринолиза. Вместе эти механизмы способствуют усилению очистительных процессов в самой язве, процессов так называемой аутолитической санации. Увлажнение способствует выделению протеолитических ферментов клетками тканей в области раневого ложа и активации фагоцитоза, что приводит к разрушению некротических масс и струпа с отделением их от здоровых тканей [23–26].

Повязки-суперпоглотители, содержащие полиакрилатный полимер, и губчатые повязки создают сбалансированную влажную среду (рис. 1, а-б), обеспечивают газообмен и оптимальный температурный режим, позволяют ускорять аутолитическое очищение, рост и созревание грануляционной ткани, способствуют снижению степени микробного загрязнения, миграции и митотической активности эпителиоцитов. Они также предотвращают вторичное инфицирование, гипоаллергенны, не содержат

частиц и контаминантов, устраняют неприятный запах, предоставляют возможность анатомического моделирования и атравматичны [27, 28].

Метод лечения ран отрицательным давлением (Negative Pressure Wound Treatment, NPWT) или с использованием вакуум-ассистированных повязок (Vacuum-assisted closure, VAC-терапия) занимает особое место в лечении хронических ран. Он широко востребован в разных странах, а в последние годы и в России [29–38]. Целесообразность и эффективность применения метода основана на его прямых и опосредованных эффектах: активное удаление избыточного раневого отделяемого; сохранение баланса влажной раневой среды; стимуляция неогенеза; ускорение деконтаминации тканей раны; устранение местного интерстициального отека; усиление локального кровообращения; деформация раневого ложа, стимуляция пролиферации; уменьшение площади и объема раневого дефекта; усиление оксигенации тканей; профилактика госпитальных раневых инфекций; усиление эффекта общего медикаментозного лечения; сокращение затрат и сроков лечения больных [36].

Возможно последовательное применение вакуум-ассистированных повязок и современных перевязочных средств, например полимерных покрытий, обеспечивающих газообмен, сохранение влажной среды и оптимального температурного режима, способствующих созреванию грануляционной ткани и активации клеточной пролиферации (рис. 2).

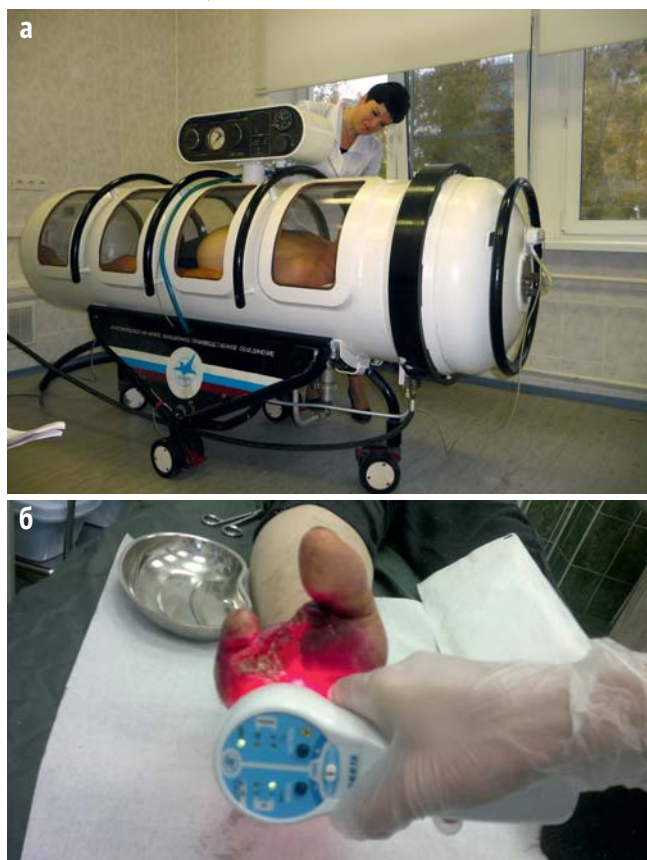
С целью стимуляции репаративных процессов в хронических ранах предложено много методов и средств. Широко используется гипербарическая оксигенация [39], ультрафиолетовое и инфракрасное облучение, описано применение электробинта, стимулирующего репаративные процессы за счет слабых токов; криогенная стимуляция «углекислотным снегом» [40]; использование низкоэнергетического лазера и квантовая терапия – сочетание эффектов лазерного, магнитного и инфракрасного излучений (противовоспалительный, сосудорасширяющий, противоотечный, спазмолитический, обезболивающий и биостимулирующий) (рис. 3, а-б) [1].

Использование метаболитотропных препаратов в лечении хронических ран различной этиологии и их сочетание с другими препаратами и методами также приводит к стимуляции репаративных процессов. Описано применение антиоксидантов; средств, влияющих на липидный и белковый обмен; депротеинизированного дерината крови телят; комбинированное использование АТФ, андекалина, румалона, церебролизина и лидазы; широко применяются препараты провитамина В5 декспантенола и гиалуроновой кислоты, метилурацила, хитозана и др. [41, 42].

Развитие биотехнологий в последние годы позволило развить новое направление в решении проблем заживления ран.

Коллагенсодержащие препараты используются в различных областях медицины как самостоятельный фактор стимуляции регенерации тканей. Коллаген является одним из наиболее перспективных биоматериалов,

Рисунок 3. Высокоэффективные методы лечения хронических ран: а) гипербарическая оксигенация (барокамера КНААПО, Россия); б) квантовая терапия (аппарат «Рикта-Эсмил-2», Россия)



широко применяемых в мировой медицинской практике. Коллаген I типа, полученный из кожи крупного рогатого скота, по своему составу и структуре максимально приближен к человеческому коллагену. Признано, что бычий коллаген является наиболее безопасным и биосовместимым материалом [43, 44]. Основное преимущество и отличие отечественного препарата «Коллост» от других аналогичных материалов на основе коллагена заключается в том, что в данном препарате используется нативный нереконструированный коллаген I типа. В нем сохранена трехспиральная структура волокна, он имеет более высокие показатели стабильности и является матрицей для направленной тканевой регенерации (рис. 4). Это позволяет использовать препарат «Коллост» не только как обычный микроимплантат, но и с целью активизации синтеза собственного коллагена [45–48].

Богатая тромбоцитами аутоплазма (БоТП) – источник факторов роста, которые привлекают в область повреждения прогениторные клетки и стимулируют их пролиферативную активность [49]. На современном этапе использование БоТП для ускорения роста кости и мягких тканей стало настоящим прорывом в стоматологии, травматологии, спортивной медицине, косметологии и хирургии. Это одно из направлений тканевой инженерии и клеточной терапии [50–52]. Наиболее широко БоТП используется

для заполнения больших костных дефектов в челюстно-лицевой хирургии. БоТП может применяться совместно с костным материалом, наноситься на принимающее ложе перед применением костного материала, поверх костного материала или использоваться в качестве биологической мембраны [46, 53, 54]. Доказана эффективность БоТП для ускорения заживления мягких тканей и эпителизации; использование БоТП показано при пересадке свободного соединительнотканного трансплантата, манипуляциях со слизисто-надкостничным лоскутом и наращивании мягких тканей при косметических вмешательствах в полости рта [55, 56].

После активного внедрения данного метода в стоматологию БоТП стала использоваться в ортопедии и травматологии. Наиболее широко данный метод используется при острой травме для стимуляции остеогенеза в комбинации с остеосинтезом, а также при лечении артрозов [47, 57]. Разработан метод стимуляции неоангиогенеза в ишемизированных тканях нижней конечности с помощью БоТП [58]. БоТП используется в лечении облысения, в косметологии, в спортивной медицине. В настоящее время имеется ряд публикаций, посвященных применению БоТП в лечении хронических ран (рис. 5, а-г). Результаты исследований позволили сделать вывод, что применение БоТП в комплексном лечении трофических язв голени венозной этиологии обеспечивает широкий спектр местных и системных лечебных эффектов, улучшает результаты, позволяет значительно сократить сроки лечения и быстрее повысить качество жизни, что является экономически важным аспектом [58, 59].

Существуют препараты местного действия, содержащие факторы роста (Эбермин, Regranex, Dermagraft, Эберпрот и др.), однако их эффективность ниже, а стоимость значительно выше методик БоТП.

Израильскими учеными предложена технология CureXcell – местная цитокиновая терапия путем нанесения суспензии донорских лейкоцитов в рану. Новым и уникальным направлением в биотехнологии лечения хронических ран будет препарат Nexagon, проходящий в насто-

Рисунок 4. Использование коллагеновой мембраны «Коллост» (Россия) в лечении хронической раны голени



Рисунок 5. Применение БоТП в лечении хронической трофической язвы голени:

а – исходный вид язвы; **б** – аппликация плоского сгустка БоТП;
в – вид раны на 9-е сутки; **г** – полная эпителизация через 2 мес.



ящее время клинические испытания в различных странах, механизм действия которого заключается в инактивации «тормозящего» репаративные процессы в ране белка.

Из клеточных технологий, помимо использования стволовых клеток, были предложены методики культивирования кератиноцитов на коллагеновом геле, эпидер-

мальных клеток на культуре фибробластов, создание «живого эквивалента кожи» и комбинированных субстратов (Apligraf – аллофибробласты на коллагеновом гелевом матриксе и культивированные кератиноциты), двухслойной «искусственной кожи» – силиконовая пленка и биодеградирующая мембрана из коллагена и хондроитин-6-сульфата (Integra), «культивируемые эпидермальные аутоотрансплантаты» (Epicell, Epidex, Myskin), суспензия культивируемых аутогенных кератиноцитов (ReCell), аллофибробласты на кремний-органической основе, продукты на основе бесклеточной аллогенной дермы (AlloDerm) и др. [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зарубежные и отечественные производители предлагают широкий спектр методов и средств лечения ран, но не все из них широко распространены. Известно, что любой метод лучше всего работает в руках автора.

Однако ознакомление с широким спектром методик и их освоение позволит каждому специалисту приобрести свой собственный опыт, найти индивидуальный подход к каждому пациенту и к любой хронической ране, а также, возможно, разработать и новые технологии.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Никитин В.Г., Карев М.А. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы. *PMЖ*, 2009, 17, 25(364): 1647-62. / Obolensky V.N., Rodoman G.V., Nikitin V.G., Karev M.A. Trophic ulcers of lower extremities – review of the problem. *RMZ*, 2009, 17, 25 (364): 1647-62.
- Храмлилин В.Н. Современные аспекты местного лечения хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Научно-практический медицинский журнал ЭНЦ РАМН*, 2005, 4. / Khramilin V.N. Modern aspects of local therapy of chronic wounds of lower extremities in diabetes mellitus patients. *Nauchno-Praktichesky Meditsinsky Zhurnal ENC RAMS*, 2005, 4.
- Fowler E. Chronic wounds: an overview. Chronic wound care / Edited by D. Krasner. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania. 1990: 12-8.
- Klein LK, Lies RL. Topical treatment for chronic wounds: an overview. Chronic wound care / Edited by D. Krasner. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania. 1990: 263-5.
- Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны. *Мед. Новости*, 2003, 6: 3-10. / Abaev Y.K. Biology of acute and chronic wound healing. *Med. Novosti*, 2003, 6: 3-10.
- Robson MC. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg. Clin. North Am.*, 1997, 77: 637-50.
- Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Лагвилова М.Г., Алексеев А.А. Остаточные длительно существующие ожоговые раны: определение и особенности лечения. *Комбустиология*, 2010, 40. / Bobrovnikov A.E., Krutikov M.G., Lagvilova M.G., Alexeev A.A. Residual permanent burning wounds: definition and peculiarities of therapy. *Kombustologia*, 2010, 40.
- Токмакова А.Ю., Страхова Г.Ю., Галстян Г.Р. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2005, 1. / Tokmakova A.Y., Strakhova G.Y., Galstyan G.R. Modern concept of maintenance of patients with chronic wounds and diabetes mellitus. *Sakharny Diabet*, 2005, 1.
- Knighton DR, Fiegel VD, Ciresi KF, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. *Ann. Surg.*, 1986, 204: 322-30.
- Keast DH, Bowering K, Evans AW, MacKean G, Burrows C, D'Souza L. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Rep Reg*, 2004, 12: 1-17.
- Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей. Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина. 1990, 592 с. / Wounds and wound infections. Guidance for doctors. Ed. by M.I. Kuzin, B.M. Kostyuchonok. M.: Meditsina. 1990, 592 p.
- Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран. *Consilium medicum. Хирургия*, 2006, 8(2). / Kuznetsov N.A., Nikitin V.G. Gentle surgical interventions and interactive dressing in therapy of infected wounds. *Consilium medicum. Khirurgia*, 2006, 8 (2).
- Sibbald RG, Goodman L, Woo KY, Krasner DL, Smart H, Tariq G, Ayello EA, Burnell RE, Keast DH, Mayer D, Norton L, Salcido R. Special Considerations in Wound Bed Preparation 2011: an update. *Wound Care Canada*, 2011, 10(2): 20-35.
- Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Rep Reg*, 2003, 11: 1-28.
- Eming SA, Smola H, Hartmann B, Malchau G, Wegner R, Krieg T, Smola-Hess S. The inhibition of matrix metalloproteinase activity in chronic wounds by a polyacrylate superabsorber. *Biomaterials*, 2008, 29: 2932-40.
- Османов Э.Г., Анчиков Г.Ю., Рустамова С.Н., Казарян А.М. Антимикробные свойства экзогенного оксида азота II (NO) в клинике хирургических инфекций. *Медицинские науки*, 2006, 1(13): 34-36. / Osmanov E.G., Anchikov G.Y., Rustamova S.N., Kazaryan A.M. Antimicrobial properties of exogenous nitrogen oxide II (NO) in the surgical infection clinic. *Meditsinskiye Nauki*, 2006, 1 (13): 34-36.
- Крылов А.Ю., Шулутоко А.М., Чирикова Е.Г., Османов Э.Г. Применение экзогенной NO-терапии для лечения гипертензивно-ишемических язв нижних конечностей (синдром Мартореллы-И). *PMЖ*, 2001, 2: 23-25. / Krylov A.Y., Shulutko A.M., Chirikova E.G., Osmanov E.G. Use of exogenous NO-therapy for treatment of hypertensive ischemic ulcers of lower extremities (Martorell's-I syndrome). *RMZ*, 2001, 2: 23-25.

18. Шулутоко А.М., Османов Э.Г., Антропова Н.В., Анчиков Г.Ю. Аргонный плазменный поток в комплексном лечении различных форм рожи. *Хирургия*, 2006, 3: 59-62. / Shulutko A.M., Osmanov E.G., Antropova N.V., Anchikov G.Y. Argon plasma flow in complex treatment of various forms of erysipelas. *Khirurgiya*, 2006, 3: 59-62.
19. Османов Э.Г., Анчиков Г.Ю. Современные принципы лечения гнойно-некротических заболеваний мягких тканей с большой площадью поражения. *Медицинские науки*, 2006, 1(13): 37-39. / Osmanov E.G., Anchikov G.Y. Modern principles of therapy of purulent and necrotic diseases of soft tissues with a large area of involvement. *Meditsinskiiye Nauki*, 2006, 1 (13): 37-39.
20. Chaby G, Senet P, Veneau M et al. Dressings for acute and chronic wounds. A systematic review. *Arch Dermatol*, 2007, 143: 1297-1304.
21. Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007, 335: 244.
22. Bruggisser R. Bacterial and fungal absorption properties of a hydrogel dressing with a superabsorbent polymer core. *J Wound Care*, 2005, 14: 438-42.
23. Cooper P. TenderWet: an in-novation in moist wound healing. *Br J Nurs*, 1998, 7: 1232-35.
24. Mwiripatayi PP, Angel D, Dixon P, Higgins S, Gregory G, Siennarine K. Clinical experiences with activated polyacrylate dressings (TenderWet 24). *Primary Intention*, 2005, 13: 69-74.
25. Kaspar D, Dehiri H, Tholon N, Smola H, Zöllner P. Efficacité clinique du pansement irrigo absorbant Hydroclean Active con-tenant du polyacrylate superabsorbant dans le traitement des plaies chroniques – Etude observationnelle conduite sur 221 patients. *Journal des plaies et cicatrisations*, 2008, 63: 21-24.
26. Scholz S, Rempel R. A new approach to wet therapy of chronic leg ulcers. *Arzt und Praxis*, 1999, 816: 517-522.
27. Богданец Л.И., Березина С.С., Кириенко А.И. Концепция влажного заживления венозных язв. *Хирургия*, 2007, 5: 60-63. / Bogdanets L.I., Berezina S.S., Kirienko A.I. Concept of wet healing of venous ulcers. *Khirurgiya*, 2007, 5: 60-63.
28. Якушкин С.Н. Результат кратковременного применения гидроактивных повязок в комплексном лечении трофической язвы голени у пациента с посттромботической болезнью. *Амбулаторная хирургия. Стационарные замещающие технологии*, 2016, 1-2(61-62): 18-22. / Yakushkin S.N. Result of short-term application of hydroactive dressing in a complex therapy of trophic ulcer of the shen in a patient with postthrombotic disease. *Ambulatornaya Khirurgiya. Statsionarnezameschayushchiye Tekhnologii*, 2016, 1-2 (61-62): 18-22.
29. Saxena V, Hwang CW, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP. Vacuum-assisted closure: Microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2004, 114(5): 1086-96.
30. Armstrong D, Lavery L. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1704-10.
31. Shirakawa M, Isseroff RR. Topical negative pressure devices: Use for enhancement of healing chronic wounds. *Arch. Dermatol.*, 2005, 141: 1449-53.
32. The Theory and Practice of Vacuum Therapy. Edited by C. Willy. Germany. 2006. 405 p.
33. Andros G, Armstrong DG, Attinger C et al. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds. *Vasc. Dis Manage*, 2006, Suppl., July.
34. Ларичев А.Б., Антоноук А.В., Кузьмин В.С. Вакуум-терапия в лечении хронических ран (методическое пособие для врачей). Ярославль, 2007, 43 с. / Larichev A.B., Antonyuk A.V., Kuzmin V.S. Vacuum-therapy in treatment of chronic wounds (methodic guidance for doctors). Yaroslavl, 2007, 43 p.
35. Bergan J., Shortell C. Venous ulcers. *Elsevier Academic Press publications*, 2007, II(9): 105-12.
36. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Кузнецов Н.А. Вакуум-ассистированное лечение венозных трофических язв нижних конечностей. *Флебология*, 2011, 2(5): 58-63. / Obolensky V.N., Nikitin V.G., Kuznetsov N.A. Vacuum-assisted therapy of venous trophic ulcers of lower extremities. *Flebologia*, 2011, 2(5): 58-63.
37. Othman D. Negative Pressure Wound Therapy Literature Review of Efficacy, Cost Effectiveness, and Impact on Patients' Quality of Life in Chronic Wound Management and Its Implementation in the United Kingdom. *Plast Surg Int.*, 2012: 374-398.
38. Schintler MV. Negative pressure therapy: theory and practice. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012 Feb, 28(1): 72-7.
39. Ефунн С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. М., Медицина. 1986. / Efuni S.N. Guidance on hyperbaric oxygenation. M., Meditsina, 1986.
40. Курганский К.Н., Климин В.Л. Использование криогенной стимуляции в лечении хронических ран. Матер. Межд. 68-й научной итоговой студ. конф. Под ред. Новицкого В.В. Томск. 2009. / Kurgansky K.N., Klimin V.L. Use of cryogenic stimulation in chronic wound therapy. Materials of Int. 68th Scientific Final Student Conference. Ed. by Novitsky V.V., Tomsk, 2009.
41. Звягинцева Т.В., Халин И.В. Метаболитотропная терапия хронических ран. Харьков. 2011, 183 с. / Zvyagintseva T.B., Khalin I.V. Metabolite-tropic therapy of chronic wounds. Kharkov. 2011, 183 p.
42. Гусева С.Л., Макарова Н.Н., Трухова В.В., Хисматов Р.Р. Актовегин в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. *РМЖ*, 2008, 16(29). / Guseva S.L., Makarova N.N., Trukhova V.V., Khismatov R.R. Actovegin in therapy of trophic ulcers of lower extremities of venous etiology. *RMZ*, 2008, 16 (29).
43. Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plast. Reconstr Surg.*, 2000, 105(1): 362-73.
44. Кольман Я. Рем К.Г. Наглядная биохимия. М.: Мир. 2004, 469 с. / Kolman Y., Rem K.G. Visual biochemistry. M.: Mir. 2004, 469 p.
45. Лоран О.Б., Серегин А.В., Синякова Л.А., Деметиева А.В., Твердохлебов Н.Е. Хирургическая коррекция мочевого свища у женщин с использованием биоматериала «Коллост». Материалы 2 регионального научного форума «Мать и дитя». Сочи. 2008: 171. / Loran O.B., Seregin A.V., Sinyakova L.A., Dementieva A.V., Tverdokhlebov N.E. Surgical Correction of Urinary Fistulas with Use of Collist Biomaterial. Materials of the 2nd regional scientific forum Mother and Child. Sochi. 2008: 171.
46. Нестеренко В.Г., Кубанова А.А., Сафоян А.А., Суслов А.П., Забненкова О.В., Нестеренко С.В. Нативный нереконструированный коллаген «Коллост» – физиологическая матрица для коррекции дефектов кожи. Санкт-Петербургский институт красоты, ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва. Тезисы 2 Форума Медицины и Красоты НАДК. М., 2009. / Nesterenko V.G., Kubanova A.A., Safoyan A.A., Suslov A.P., Zabnenkova O.V., Nesterenko S.V. Native Non-Reconstructed Collagen Collist – Physiological Matrix for Skin Defect Correction. Saint-Petersburg Beauty Institute, SE Gamalei Epidemiology and Microbiology Scientific and Research Institute of RAMS, Moscow. Theses of the 2nd Forum of Medicine and Beauty of NACD. Moscow. 2009.
47. Скланчук Е.Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации. Дисс. докт. мед. Москва. 2009, 260 с. / Sklyanchuk E.D. Stimulation of osteogenesis in complex therapy of post-traumatic disturbances of bone regeneration. Thesis of MD. Moscow. 2009, 260 p.
48. Шестаков И.А. Применение препарата «Коллост» для профилактики несостоятельности толстокишечных анастомозов. Дисс. канд. мед. Москва. 2009, 98 с. / Shestakov I.A. Application of Collist product for prevention of colonic anastomotic leakages. Thesis of PhD in medicine, Moscow. 2009, 98 p.
49. Чекалина Е.Н. Роль тромбоцитарного концентрата в восстановлении и регенерации тканей. *Дентал Юг*, 2005, 3(32): 23. / Chekalina E.N. Role of thrombocytic concentrate in restoration and regeneration of tissues. *Dental Yug*, 2005, 3 (32): 23.
50. Калмыкова Н.В., Скоробогатая Е.В., Берестовой М.А., Кругляков П.В., Эстрина М.А., Афанасьев Б.В., Полинцев Д.Г. Сравнительная характеристика тромбоцитарных лизатов от разных доноров. *Клеточные технологии в биологии и медицине*, 2011, 2: 114-17. / Kalmykova N.V., Skorobogataya E.V., Berestovoy M.A., Kruglyakov P.V., Estrina M.A., Afanasiev B.V., Polyntsev D.G. Comparative characteristics of thrombocytic lysates from various donors. *Kletochkiye Tekhnologii v Biologii i Meditsine*, 2011, 2: 114-17.
51. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра. 2011: 10-56. / Mazurov A.V. Physiology and pathology of platelets. M.: Litterra. 2011: 10-56.
52. Delgado JJ, Sánchez E, Baro M, Reyes R, Evora C, Delgado A. *J Mater Sci Mater Med*, 2012, 29(8): 1903-12.
53. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM et al. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998, 85: 638-46.
54. Anitua E, Andia, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins-fostering healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*, 2004, 91(1): 4-15.
55. Pertungaro PS. Применение богатой тромбоцитами плазмы с факторами роста (аутогенный тромбоцитарный гель). *Dental-Market*. 2002, 6: 26-9. / Pertungaro PS. Application of platelet-rich plasma with growth factors (autogenic platelet gel).
56. Тачалов В.В. Особенности проведения гигиенической полости рта в комплексном лечении заболеваний пародонта после хирургического вмешательства с использованием богатой тромбоцитами плазмы аутокрови. Дисс. канд. мед. 2010, 141 с. / Tchalov V.V. Peculiarities of oral cavity hygiene in a complex therapy of parodontium diseases after surgical intervention with use of auto-blood platelet-rich plasma. Thesis of PhD. 2010, 141 p.
57. Самодый В.Г., Брехов В.Л., Гайдуков В.Е., Рылков М.И., Федорисhev А.П. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*, 2007, 6(2): 493-5. / Samoday V.G., Brekhov V.L., Gaydukov V.E., Rylkov M.I., Fedorishev A.P. Use of platelet-rich autoplasm in surgical therapy of bone tissue defects with disturbance of the bone continuity. *Sistemnyy Analis i Upravleniye v Biomeditsinskikh Sistemakh*, 2007, 6 (2): 493-5.
58. Драгунов А.Г., Александров Ю.Б., Поляков С.В., Григорьев В.М., Порфирьева М.В., Масленникова Е.А. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2008, 4: 17-9. / Dragunov A.G., Alexandrov Y.V., Polyakov S.V., Grigoriev V.M., Porfirieva M.V., Maslennikova E.A. Use of platelet-rich plasma for treatment of lower extremities ischemia. *Angiologia i Sosudistaya Khirurgiya*, 2008, 4: 17-9.
59. Оболенский В.Н., Ермолова Д.А. Применение тромбоцитарных факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими трофическими язвами различной этиологии. *Хирургия*, 2012, 5(42): 42-7. / Obolensky V.N., Ermolova D.A. Use of platelet growth factors and collagen products for therapy of patients with chronic trophic ulcers of various etiology. *Khirurgiya*, 2012, 5 (42): 42-7.
60. Смирнов С.В., Жирикова Е.А., Сычевский М.В. Применение биотехнологий в лечении ожоговых ран: проблемы и перспективы (обзор литературы). *Неотложная медицинская помощь*, 2011, 1: 32-5. / Smirnov S.V., Zhirikova E.A., Sychevsky M.V. Use of biotechnologies in therapy of burning wounds: problems and prospects (literature review). *Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*, 2011, 1: 32-5.

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



Единственный
в России официальный
перевод Европейской
Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

издание 8
в ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык
Европейской Фармакопеи 8.0,
включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание
осуществлены ООО «ГРУППА
РЕМЕДИУМ» в соответствии
с двусторонним соглашением
с Европейским директором
по контролю лекарственных
средств и медицинской помощи
Совета Европы.



The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное
мировое руководство по
клинической медицине. Переводное
издание-справочник содержит
информацию по всем разделам
медицины, включая необходимые
для практикующего врача знания
о диагностике и подходах к лечению
заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США –
НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА
[USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем
жизненно необходимых
и важнейших лекарственных
препаратов для медицинского
применения, вступившим в силу
1 марта 2015 г.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

Л.А. РУЯТКИНА¹, д.м.н., профессор, Е.С. ПОЛТОРАЦКАЯ², И.А. ПАХОМОВ², д.м.н., профессор, Д.С. РУЯТКИН¹, к.м.н., Л.А. ЩЕПАНКЕВИЧ³, к.м.н., М.А. ПЕРВУНИНСКАЯ³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

² Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России

³ Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск

ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ СТАДИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ –

ПРИГЛАШЕНИЕ К ДИСКУССИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ, НЕВРОЛОГОВ, ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГОВ

Актуальность проблемы диабетической дистальной полинейропатии (ДДПН) обусловлена ее большой распространенностью, по данным специализированных исследований, поздней диагностикой и серьезными последствиями. Не вызывает сомнений важность диагностики ДДПН на ранней ее стадии: именно в этот период повреждение периферических нервов носит обратимый характер, а проводимое лечение наиболее эффективно. Однако объективизация диагноза ДДПН затруднительна: данные неврологических и электрофизиологических тестов нередко не соответствуют клинической симптоматике, поскольку эти методы оценивают поражения крупных нервных волокон, тогда как при ДДПН повреждаются в первую очередь мелкие волокна. Использование для оценки малых волокон биопсии кожи и конфокальной микроскопии роговицы (КМР) в клинической практике крайне ограничено. В качестве альтернативы анализируются возможности электронейромиографии (ЭНМГ): параметры с их субъективными особенностями, выбор нервов и их количества для диагностики ДДПН в контексте топографической неврологии и нейрофизиологии дистальных волокон.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая дистальная полинейропатия, диагностика, электронейромиография.

L.Y. RUYATKINA¹, MD, Prof., E.S. POLTORATSKAYA², I.A. PAKHOMOV², MD, Prof., D.S. RUYATKIN¹, PhD in medicine, L.A. SCHEPANKEVICH³, PhD in medicine, M.A. PERVUNINSKAYA³

¹ Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Tsyvyan Novosibirsk Scientific and Research Institute of Traumatology and Orthopedy of the Ministry of Health of Russia

³ Scientific and Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk

ELECTRONEUROMYOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF EARLY STAGES OF DIABETIC NEUROPATHY – INVITATION OF ENDOCRINOLOGISTS, NEUROLOGISTS AND ELECTROPHYSIOLOGISTS TO DISCUSSION

The urgency of the problem of diabetic distal polyneuropathy (DDPN) is preconditioned by its great prevalence, according to specialized studies data, late diagnostics and serious consequences. The importance of DDPN diagnostics at its early stage doesn't generate doubts: just at this period disturbance of peripheral nerves is of reciprocal nature and the therapy is effective to the maximum degree. But the objectification of the DDPN diagnosis is difficult: the data of neurologic and electrophysiological tests often do not correspond to the clinical symptoms and signs as these methods evaluate lesions of large nervous fibers whereas in DDPN it's small fibers that are damaged in the first place. Use of skin biopsy and confocal corneal microscopy for evaluation of small fibers is extremely restricted in a clinical practice. Possibilities of electroneuromyography (ENMG) are analyzed as an option: parameters with their subjective peculiarities, selection of nerves and their number for DDPN diagnostics as a context of topographic neurology and neurophysiology of distal fibers.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic distal polyneuropathy; diagnostics; electroneuromyography.

Характеристика сахарного диабета (СД) как глобальной эпидемии, основанная на прогнозах увеличения количества людей, страдающих сахарным диабетом, до 366 млн к 2030 г. [1], оправдалась со значительным опережением. По данным IDF 2015 г., оно составило 415 млн пациентов; при этом современный фенотип СД 2-го типа изменился и характеризуется большим числом пациентов моложе 40 лет; основной проблемой при этом является развитие осложнений на раннем этапе жизни [2]. Среди специфических осложнений СД, микроангиопатий диабетическая дистальная полинейропатия (ДДПН) в клинической практике до сих пор не привлекает пристального внимания, хотя число

ампутаций вследствие ее поздней диагностики выросло в последние годы [3]. Подобная ситуация отчасти объяснима междисциплинарным характером проблемы, актуальность которой не оспаривается на хирургическом столе, однако на пути к нему диагноз ДДПН нередко просто отсутствует.

Точная распространенность ДДПН неизвестна; в атласе IDF (International Diabetes Federation) эти данные отсутствуют. Данные по эпидемиологии ДДПН колеблются в зависимости от использованных диагностических критериев. Частота выявляемой при клиническом обследовании периферической нейропатии составляет около 50% от всех больных, страдающих СД, как по результатам про-

спективного исследования ($n = 400$) второй половины прошлого века [4], так и в современном наблюдательном исследовании ($n = 15692$) в Северной Англии [5]. В России диабетическая нейропатия регистрировалась у 38,4% пациентов с СД 1-го типа и 19% пациентов с СД 2-го типа [6]. Однако реальная распространенность осложнений СД превышает регистрируемую, а значительная их доля (85–90%) приходится на ранние стадии, когда их лечение и профилактика тяжелых исходов наиболее эффективны [7].

На основании результатов DCCT (Diabetes Control and Complication Study) и UKPDS UK (Prospective Diabetes Study) определяющее значение в качестве фактора риска ДДПН отведено гипергликемии. Результаты исследования EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) подтвердили, что стабильный адекватный гликемический контроль с момента выявления СД и в течение заболевания значительно улучшает отдаленный прогноз, снижая вероятность развития ДДПН и других поздних осложнений СД [8], что объясняется эффектом «метаболической памяти». Обзор Cochrane (2012) показывает, что жесткий контроль гликемии предупреждает развитие клинической нейропатии [9]. С другой стороны, такой контроль повышает риск тяжелых эпизодов гипогликемии, что необходимо учитывать при оценке соотношения риск/польза [10].

В алгоритмах [11] в качестве групп риска определены больные СД 1-го типа с отсутствием контроля углеводного обмена спустя 3 года от дебюта заболевания, а больные СД 2-го типа – с момента диагностики заболевания. Однако, недавнее исследование в Германии показало, что у пациентов с предиабетом (нарушенной гликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе – НТГ) выявляли ДДПН чаще, чем у пациентов с недавно диагностированным диабетом [3]. Кроме того, значительное количество пациентов без симптомов нарушения углеводного обмена может иметь электрофизиологические признаки нейропатии [12]. Первоначально эти данные показали необычными, однако дальнейший анализ уточнил, что СД был диагностирован по уровням гипергликемии, которые являлись, по сути, «отрезными» точками (cut-off points) для дебюта диабетической ретинопатии. Фактически нейропатия предшествует ретинопатии, поэтому авторы заключили, что в патогенезе ДДПН значима не только глюкоза крови, но и другие сосудистые факторы риска. Так, ишемическое поражение сети мелких сосудов эндоневрия приводит к повреждению нервов и является основной причиной остро развивающихся асимметричных нейропатий. Полученные данные обосновывают необходимость пристального внимания к ДДПН уже при первоначальном диагнозе СД. В противном случае отсутствие ранней диагностики и терапии может приводить к серьезным последствиям, включая нетрудоспособность и ампутацию.

Rayaz A. Malik (Manchester University) подчеркивает, что диагноз ДДПН без труда устанавливается на поздней стадии ее развития, однако пропускается в начале, когда лечение может быть наиболее успешным. В настоящее время ранние признаки ДДПН диагностируются с помо-

щью тестов с монофиламентами, а также неврологических и электрофизиологических. Однако все эти методы оценивают поражения крупных нервных волокон (лишь около 10% от периферических нервов), тогда как при СД повреждаются в первую очередь мелкие волокна. Именно они, являясь посредником боли, сопровождают микрокапилляры и, следовательно, лежат в основе двух основных итогов ДДПН – болезненной нейропатии и язв на ногах. Оценка структуры малого волокна (90% от периферических нервных волокон) позволяет количественно оценить как его дегенерацию, так и регенерацию [13].

«Золотым» стандартом для оценки нейропатии малых волокон является биопсия кожи. Но в 1 мм² кожи содержится лишь 200 нервных окончаний, например болевых рецепторов, а в роговице глаза их свыше 7 000. Поэтому альтернативой биопсии кожи в качестве метода ранней диагностики ДДПН является неинвазивный метод – конфокальная микроскопия роговицы (КМР) [13]. Этот метод позволяет проводить исследование состояния роговицы с визуализацией тканей на клеточном и микроструктурном уровне. Благодаря большой разрешающей способности микроскопа ConfoScan4 «NIDEK», способного делать снимки, метод позволяет визуализировать живые ткани роговицы, измерить толщину каждого из ее слоев и оценить степень морфологических нарушений. В качестве критериев оценки нервных волокон используют такие показатели, как плотность, ширина, извилистость, рефлексивность, ориентация, ветвление [14]. С помощью КМР показано, что значительное повреждение нервов происходит примерно у 40% пациентов на фоне НТГ [13]. Этот факт также акцентирует необходимость ранней диагностики ДДПН.

Полученные данные обосновывают необходимость пристального внимания к ДДПН уже при первоначальном диагнозе СД. Отсутствие ранней диагностики и терапии может приводить к серьезным последствиям, включая нетрудоспособность и ампутацию

Однако использование КМР в настоящее время из-за высокой стоимости и проблемы междисциплинарного взаимодействия ограничено исследовательской работой; биопсия кожи – ее инвазивностью. Подобная ситуация определяет насущность поиска доступного метода верификации ДДПН, коррелирующего по своей информативности с указанными выше. Соответственно, возникает вопрос: возможно ли выявление нейропатии на ранней стадии при помощи неинвазивных методов, в частности электронейромиографии (ЭНМГ)? В этом контексте важно вспомнить основы топографической неврологии и нейрофизиологии дистальных волокон.

Патофизиологические механизмы, приводящие к развитию диабетической полинейропатии, продолжают исследоваться. Предложено несколько теорий, объясняющих патогенез ДДПН: гипотеза накопления сорбитола, недостаточность миоинозитола, неферментного гликозилирования белков, недостаточность синтеза NADF H, глю-

тациона, усиления перекисного окисления липидов и недостаточность антиоксидантной системы, сосудистая, аутоиммунная и др. [15–17]. В целом процесс развития ДДПН расценивается как многофакторный.

Метаболические нарушения в нейронах при СД характеризуются накоплением сорбитола или дефицитом миоинозитола, что приводит к развитию симметричных медленно нарастающих полинейропатий. При симметричной ДДПН поражаются преимущественно аксоны тонких немиелинизированных или маломиелинизированных чувствительных и вегетативных волокон. Аксональная дегенерация (аксонопатия) возникает в результате расстройства метаболизма в нейроне с нарушением выработки энергии в митохондриях и нарушением энергозависимого аксонального транспорта [18]. Когда преимущественно страдает синтез в теле клетки компонентов нейрофиламентов, возникает уменьшение их числа в аксонах (аксональная атрофия). Нарушение распределения нейрофиламентов в аксоне вследствие прекращения медленного аксоплазматического тока приводит к развитию отека проксимальной части аксонов и атрофии дистальной их части. Чем больше нейрофиламентов в аксоне (чем он крупнее), тем более вероятно его поражение в этих случаях.

Дегенеративные изменения начинаются в дистальной части аксона, постепенно распространяясь в проксимальном направлении (ретроградная дегенерация); в первую очередь повреждаются самые длинные аксоны. Именно поэтому первые симптомы появляются на стопах и кистях, а из сухожильных рефлексов первым выпадает ахиллов рефлекс. Если действие патологического фактора прекратилось, то начинается регенерация аксонов. Восстановление происходит медленно, в течение нескольких месяцев, иногда более года, и часто бывает неполным [19]. Выздоровление возможно только в случае своевременной диагностики и адекватной коррекции нарушенного метаболизма и/или детоксикации [18].

В то же время при старте диабетической нейропатии в дистальных отделах с последующей ретроградной дегенерацией оставался неясным дальнейший характер процесса. Казалось логичным, что прогрессирование нейропатии также выражено в большей степени в самых дистальных отделах конечностей. Однако Khoshnoodi MA et al. (2016) на основании результатов проспективного исследования ($n = 52$) высказали иную точку зрения. Исследователи изучили плотность мелких нервных волокон от 3 мм кожи образцов биопсии из области лодыжки, голени и верхней части бедра в исходном состоянии и через 2–3 года спустя. В начале исследования пациенты имели более низкую среднюю плотность нервных волокон в области лодыжки, чем в дистальном или проксимальном отделах бедра (соответственно, 6,48; 13,32 и 19,98 нервных волокон/мм). В образцах несколько лет спустя было обнаружено, что повреждение нервов прогрессировало с одинаковой скоростью на всех трех участках. Это послужило основанием для вывода, что «дистальные терминалы немиелинизированных нервных волокон преимущественно уязвимы независимо от длины аксона» [20].

Полученные данные привлекают внимание к сложной многофакторной проблеме патогенеза ДДПН и также акцентируют внимание на возможностях ЭНМГ. Являясь неинвазивным методом, ЭНМГ оценивает функциональное состояние периферических нервов и мышц, позволяя отслеживать состояние нервных волокон в динамике и оценивать эффективность терапии [18]. Обосновано мнение о центральном значении ЭНМГ для диагностики ДДПН [21]. К наиболее широко используемым параметрам ЭНМГ относятся определение скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей, оценка параметров, вызванных М-ответов, резидуальной латентности. Электродиагностика ДДПН обнаруживает доказательства дистальной аксонопатии [21].

Дегенеративные изменения начинаются в дистальной части аксона, постепенно распространяясь в проксимальном направлении (ретроградная дегенерация); в первую очередь повреждаются самые длинные аксоны. Именно поэтому первые симптомы появляются на стопах и кистях, а из сухожильных рефлексов первым выпадает ахиллов рефлекс

При аксонопатиях скорость проведения по нерву остается нормальной или незначительно снижается, но существенно уменьшается амплитуда М-ответа, которая отражает число мышечных волокон, активируемых при стимуляции нерва снижением потенциала действия моторного нервного волокна. Легкое снижение скорости при аксонопатиях можно объяснить вторичной демиелинизацией или относительным уменьшением числа крупных быстропроводящих волокон. При вторичной демиелинизации выявляют снижение СРВ более чем на 20% по сравнению с нижней границей нормы, блоки проведения (резкое внезапное снижение амплитуды М-ответа при исследовании коротких сегментов), увеличение латентного периода F-волны (при демиелинизации двигательных волокон в проксимальном отделе), временную дисперсию М-ответа за счет неодинаковой СРВ по различным волокнам нерва [22].

Существует мнение, что нейрофизиологические показатели коррелируют с клиническими проявлениями ДДПН [23, 24]. Однако в клинической практике нарушение нервной проводимости по ЭНМГ нередко не определяется при наличии признаков нейропатии, выявленных при неврологическом осмотре. Приведем в пример клинический случай из собственной практики, который отражает несоответствие клинической симптоматики и результатов ЭНМГ. Пациентка Г., 31 год, обратилась с жалобами на чувство онемения в обеих стопах, трофическую язву области головки 5 плюсневой кости правой стопы. Образование длительно незаживающих язвенных дефектов на стопах и голенях отмечает с детского возраста. Неврологический осмотр выявил отсутствие ахилловых рефлексов, нарушение чувствительности по поли-

невритическому типу, покачивание в позе Ромберга. По результатам ЭНМГ скорости проведения по моторным волокнам периферических нервов нижних конечностей в пределах нормы.

Данный пример является типичным в практике неврологов и эндокринологов, пытающихся подтвердить клиническую картину объективными методами обследования. Напомним, что проводимая ЭНМГ оценивает преимущественно состояние толстых нервных волокон, тогда как в случае изолированного поражения тонких нервных волокон стандартное исследование может не выявить отклонений, что и произошло в данном клиническом случае. Вероятно, такие ситуации связаны с тем, что большее внимание при проведении ЭНМГ уделяется двигательным волокнам. Также для наиболее точной диагностики ДДПН важную роль играет профессионализм врачей различного профиля при обследовании пациента и возможности прибора.

Отметим, что ЭНМГ как метод требует стандартизации, имеет множество субъективных особенностей. Так, ЭНМГ оценивает состояние только отдельных параметров (в частности, амплитуду), имеющих высокий индивидуальный порог. При проведении ЭНМГ стимулирующий электрод накладывается в определенных, так называемых двигательных точках, сложившихся в процессе изучения электровозбудимости. Местоположение электродов во многом зависит от навыков врача, когда происходит «пристрелка» для получения ответа. Сила стимула определяется анатомическими особенностями: при выраженной подкожной клетчатке значительно увеличивается сопротивление и затрудняется поиск нерва; отеки в зоне исследования усложняют получение М-ответа, регистрация которого необходима для исследования моторных волокон.

Анализ динамики амплитуды М-ответа проводят для адекватного подбора силы стимула. Необходимо также учитывать строение мышцы, ее размеры, изменение при патологии, межэлектродное расстояние (при его увеличе-

нии амплитуда М-ответа возрастает), нахождение рядом других мышц (могут влиять на форму М-ответа). Исследование М-ответа при стимуляции нерва в нескольких точках позволяет провести анализ CPB по мотонейрону. CPB будет зависеть от правильного измерения расстояния между положениями катода стимулирующего электрода и латентности полученных М-ответов, температуры тела исследуемого. Так, при снижении температуры на 1°C CPB изменяется на 2,0–2,4 м/с.

Более сложен вопрос оценивания проведения возбуждения по нерву на самом дистальном сегменте. Основным параметром для этой цели служит терминальная латентность (ТЛ) – временная задержка от момента стимуляции до возникновения М-ответа. ТЛ зависит от расстояния между точками стимуляции и отведения; для нормирования данного параметра предложено использовать стандартное расстояние, что не всегда удается точно соблюсти, определяя ошибку в оценке дистального проведения.

Для стандартизации исследования введено понятие резидуальной латентности (РЛ). Нерв при входе в мышцу распадается на терминали, не имеющие миелиновой оболочки; CPB по ним относительно невелика. Следовательно, основную часть расстояния (от дистальной точки стимуляции до мышцы) импульс проходит по миелинизированному нервному волокну и лишь небольшую часть внутри мышцы по немиелинизированному. РЛ – это время прохождения импульса по терминалям аксонов; оно определяется вычитанием из ТЛ времени, за которое импульс проходит расстояние от точки стимуляции до мышцы. РЛ не зависит от расстояния, но зависит от степени миелинизации наиболее дистальной части нерва. При поражении дистального отдела нерва и замедлению проведения по нему РЛ будет значительно увеличиваться [25].

Складывается впечатление, что именно РЛ является параметром диагностики тонких безмиелиновых терминальных волокон, которые подвергаются повреждению

[illegible]

в более раннем периоде. Следовательно, этот показатель является ценным для ранней диагностики ДДПН. Однако расчет РЛ возможен для нервов, которые можно стимулировать более чем в одной точке, то есть по длинным нервам. При анализе коротких нервов сохраняет свое значение ТЛ.

Подбор стимула при исследовании проведения по сенсорным волокнам проводится индивидуально. Это зависит от исследуемого нерва, зоны стимуляции и патологического процесса. Целый ряд факторов: большая сила стимула и разница импедансов, близко расположенные отводящие и стимулирующие электроды, повышенная влажность кожи приводит к тому, что большая часть тока замыкается на поверхности кожи и не достигает стимулирующего нерва. Для устранения артефакта нужно проверить импеданс, просушить кожу либо наложить электрод заново.

СРВ по сенсорным волокнам определяется двумя способами: используя ортодромное распространение возбуждения по нерву (по естественному ходу – от периферии к центру) или антидромное (против естественного хода). При антидромной стимуляции при снижении сенсорного ответа или при близком расположении мышцы от места отведения может возникнуть моторный артефакт – сокращение мышцы, который скрывает сенсорный ответ, делая невозможным его верификацию. Нужно подобрать силу стимула, возможно наращивание силы с шагом 0,1 мА. Если не удастся убрать действие артефакта, в некоторых случаях можно провести ортодромную стимуляцию.

Исследовать потенциал действия нерва и сенсорную проводимость возможно с помощью метода соматосенсорных вызванных потенциалов. Этот метод позволяет выявить поражения сенсорных волокон, что особенно важно при диссоциированной полинейропатии

При ортодромной стимуляции также возможен артефакт произвольного сокращения мышцы. При проведении исследования не всегда возможно полное расслабление мышц, поскольку болевые ощущения в ответ на стимуляцию нерва вызывают непроизвольные сокращения мышц. Для устранения артефакта необходимо придать конечности наиболее физиологичное положение с минимальным напряжением мышц. Для подбора силы стимула используются одиночные стимуляции. При появлении сенсорного ответа выполняется ритмическая стимуляция частотой 2–4 Гц с усреднением полученных ответов. На современных приборах можно получить хороший ответ сразу без усреднения [25].

Возможности современных аппаратов для ЭНМГ позволяют провести анализ множества параметров: СРВ по двигательным и чувствительным нервным волокнам на разных сегментах периферического нерва (в т. ч. по дистальным немиелинизированным участкам аксона);

М-ответа и СРВ по моторным нервным волокнам, применяя безболезненную магнитную стимуляцию периферических нервов; потенциала действия (ПД) нерва; F-волны; Н-рефлекса; регистрацию и анализ параметров вызванных кожных вегетативных потенциалов, в т. ч. для исследования СРВ по симпатическим волокнам смешанных периферических нервов и для оценки функции парасимпатической иннервации.

В настоящее время не существует алгоритмов проведения ЭНМГ у пациентов с диабетической нейропатией, что требует особого внимания к проблеме. Исследовать потенциал действия нерва и сенсорную проводимость возможно с помощью метода соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП). Этот метод позволяет выявить поражения сенсорных волокон, что особенно важно при диссоциированной полинейропатии. Однако и в этом случае существуют ограничения, поскольку регистрация ССВП проводится при неизбирательной стимуляции нервов, а регистрируемый ответ отражает возбуждение толстых нервных волокон.

Для оценки функции тонких А-δ и С-волокон, а также проводящих путей болевой и температурной чувствительности используются методики стимуляции немиелинизированных С-волокон болевым температурным воздействием, слабо миелинизированных А-δ волокон – тепловой стимуляцией. В зависимости от типа стимулятора эти методики подразделяются на лазерные и контактные тепловые вызванные потенциалы (Contact Heat-Evoked Potential – СНЕР). У больных с проявлением нейропатической боли на ранней стадии ДДНП, несмотря на нормальную плотность эпидермальных нервов, отмечается снижение амплитуды ответа СНЕР, что позволяет использовать этот метод для раннего выявления дистальной сенсорной полинейропатии тонких волокон. Ограничивает применение данного метода исследования флюктуация результатов на фоне анальгетической терапии, недифференцированная стимуляция центральной или периферической сенсорных систем [26–28].

Е.В. Катаманова с соавт. (2014) предприняли попытку установления диагностических ЭНМГ-критериев полинейропатии при вибрационной болезни и предложили в качестве таковых показатели резидуальной латентности (РЛ) по срединному нерву, СРВ по дистальному отделу локтевого нерва, РЛ по большеберцовому нерву, моторной СРВ по дистальному отделу большеберцового нерва, сенсорной СРВ по большеберцовому нерву [29]. И.И. Дубинина с соавт. (2011) изучали динамику дистальной нейропатии при сочетании СД 2-го типа с первичным гипотиреозом на фоне проводимой терапии с помощью оценочных шкал и следующих параметров ЭНМГ: амплитуда М-ответа, СРВ, РЛ по малоберцовому и большеберцовому нерву [30]. В этой работе авторы подчеркнули важный факт влияния первичного гипотиреоза, часто диагностируемого у пациентов с СД, на состояние дистальных нервов. Было показано, что компенсация тиреоидного статуса способствует улучшению клинических и инструментальных показателей ДДПН в группе больных с сочетанной патологией.

Помимо возможностей ЭНМГ в верификации ДДПН, еще в основополагающих работах прошлых лет [31–33] было показано, что этот метод позволяет выявить диабетическую дистальную полинейропатию на субклинической стадии. Единичные современные исследования [34] подтверждают эту возможность. Однако существуют разные представления о выборе нервов для диагностики бессимптомной нейропатии.

Результаты исследования FIELD привлекли внимание к препарату Трайкор (фенофибрат) в контексте профилактики развития микрососудистых осложнений СД, а также обратного развития уже диагностированной ДДПН

Диагноз ДДПН требует присутствия стимуляционного воздействия по крайней мере на два нерва, один из которых должен быть икроножный нерв [35]. Проведенные исследования должны включать в себя одностороннее исследование двигательных реакций малоберцового, большеберцового и срединного нервов, сенсорные ответы икроножного и срединного нервов и F-волны большеберцового нерва. Моторные и сенсорные реакции локтевого нерва также могут быть проверены [36]. Односторонние исследования являются приемлемыми, учитывая симметричный характер состояния [37]. Другие авторы утверждают, что для исследования необходимо 3–4 нерва [19].

Таким образом, определяется проблема выявления наиболее чувствительных параметров ЭНМГ для диагностики ДДПН. Актуальность этого подхода существует и для пациентов с предиабетом, поскольку в последние годы у них описаны случаи дистальной симметричной сенсорной полинейропатии с преимущественным вовлечением тонких волокон и выраженными невропатическими болями [38]. При осмотре выявляется снижение болевой и температурной чувствительности, главным образом в ногах, однако ахилловы рефлексы не всегда снижены. Моторные проявления отсутствуют или остаются минимальными даже спустя годы от момента появления симптомов. Результаты ЭНМГ более чем у четверти больных не показывают изменений, однако, по данным некоторых исследований, почти треть случаев полинейропатии так называемого неясного происхождения на самом деле связаны с нарушением толерантности к глюкозе [39, 40].

Диагностика поражения периферической нервной системы на ранней, субклинической стадии полинейропатии имеет огромное практическое значение: именно в этот период повреждение периферических нервов носит обратимый характер, а проводимое лечение наиболее эффективно [41]. Восстановление идет медленно и неполно при демиелинизации; при отсутствии повреждающего влияния восстановление происходит уже через 6–10 мес.; при аксонопатиях часто бывает неполным и более медленным, путем регенерации аксонов или разрастания концевых веточек сохранившихся аксонов, которые берут на себя функцию утраченных.

В настоящее время нет универсального доступного метода для диагностики ДДПН на ранней стадии. Но у существующих методов есть перспективы, поэтому необходимо создание четкого алгоритма использования всех возможностей для наиболее точной диагностики нейропатии и обучение этим навыкам эндокринологов и неврологов. Ранняя диагностика и объективное подтверждение этого состояния позволит подобрать адекватную патогенетическую терапию и, соответственно, улучшить качество жизни больных этой категории [42, 43].

В этом плане интересны и доказательные результаты FIELD (n = 9 795), основной задачей которого была первичная профилактика ангиопатий у больных СД 2-го типа, получавших комплексную медикаментозную терапию с включением фенофибрата. В отношении ДДПН результаты FIELD стали известным прорывом в лечении. Исследование показало, что в группе лечения фенофибратом в течение 5 лет не только достоверно и значительно снижался риск ампутаций, связанных с развитием ДДПН, но и отмечено регрессирование ДДПН (40% интенсивнее, чем в контрольной группе). Согласно с концепциями глюколипотоксичности и глюконеуротоксичности, результирующими по сути в «глюколипотонейротоксичность» [44], эти результаты подчеркивают многофакторный патогенез ДДПН и еще более актуализируют необходимость верификации ДДПН на всех ее этапах не только прогрессирования, но и доказанного возможного регресса.

Результаты исследования FIELD привлекли внимание к препарату Трайкор (фенофибрат) в контексте профилактики развития микрососудистых осложнений СД, а также обратного развития уже диагностированной ДДПН. В качестве пилотной работы, где оценивалась динамика состояния периферических нервных волокон с помощью ЭНМГ на фоне 24-недельного лечения трайкором, интересно рандомизированное исследование А.С. Аметова с соавт. (2016). У пациентов с СД 2-го типа (n = 87) диагноз ДДПН верифицировали с помощью общей шкалы симптомов (Total symptom score, TSS) и шкалы неврологических нарушений нижних конечностей (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs, NIS-LL). Также оценивался результат проведения нервного импульса по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов с помощью стимуляционной ЭНМГ [45].

В основной группе на фоне лечения препаратом Трайкор (фенофибрат) отмечалось статистически достоверное повышение CPB по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов по данным ЭНМГ, улучшение результатов показателей по шкалам TSS и NIS-LL. При этом особенно важно с учетом нейрофизиологических особенностей ДДПН повышение CPB у чувствительного нерва, n. suralis, выявленного на участке S1-S2 [45]. Полагаем, что этот факт свидетельствует о восстановлении миелиновой оболочки, в результате чего скорость прохождения нервного импульса увеличивается. Подобная ситуация оставляет открытыми вопросы внедрения новых методов лечения, в дополнение к метаболическому контролю, с возможностью прямого и эффективного влияния на восстановление нервного волокна.

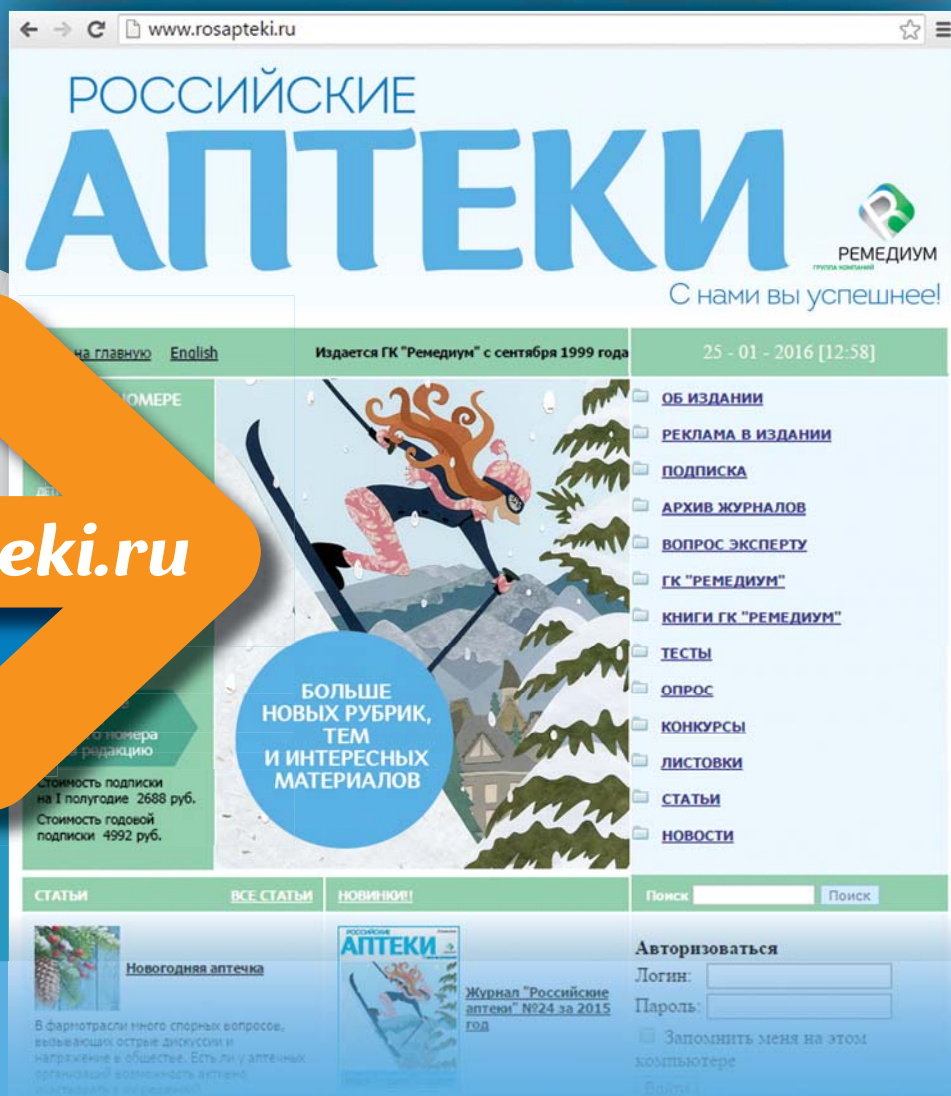
ЛИТЕРАТУРА

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27(5): 1047-1053.
- Song SH. Early-onset type 2 diabetes: high life-time risk for cardiovascular disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016 Feb, 4(2): 87-88.
- Tesfaye S. Diabetic Neuropathy: New Insights With Professor Solomon Tesfaye [Internet]. Medscape Diabetes & Endocrinology. [cited 2014 September 23]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/832167>.
- Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influences neuropathic end-points. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*, 1995, 45: 1115-1121.
- Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2220-2224.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-23./Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State register of diabetes mellitus in the Russian Federation: status 2014 and prospects of development. *Sakharny Diabet*, 2015, 18(3): 5-23.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». М., 2012: 36-45./I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Results of implementation of the sub-program "Diabetes Mellitus" of the federal target program "Prevention and Control of Socially Important Diseases 2007-2012". Moscow, 2012: 36-45.
- Gubitosi-Klug RA. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Summary and Future Directions. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): 44-49.
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2012 Jun 13, 6: CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
- Рутякина Л.А., Рутякин Д.С., Березовская Г.А. Гипогликемии в патогенезе сердечно-сосудистого риска. *Фарматека*, 2013, 6: 15-21./Ruyatkin L.A., Ruyatkin D.S., Berезovskaya G.A. Hypoglycemia in pathogenesis of cardiovascular risk. *Farmateka*, 2013, 6: 15-21.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2015, 18(1): 58-61. doi: 10.14341/DM2015151-112./Algorithms of specialized medical aid to diabetes mellitus patients. *Sakharny Diabet*, 2015, 18(1): 58-61. Doi: 10.14341/DM2015151-112.
- Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Martin CL, Cleary P, Waberski B; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) Research Group. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes Care*, 2007, 30(10): 2613-2618.
- Tucker M. E. Novel Eye Measure Finds Neuropathy in Prediabetics [Internet]. M. E. Tucker. Medscape Medical News. [cited 2014 July 09]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/828016>.
- Аветисов С.З., Егорова Г.В. Возможности конфокальной микроскопии. *РМЖ. Клиническая офтальмология*, 2006, 7(2): 45-49./Avetisov S.Z., Egorova G.B. Possibilities of confocal microscopy. *RMZ. Klinicheskaya Oftalmologiya*, 2006, 7(2): 45-49.
- Bromberg MB. Peripheral neurotoxic disorders. *Neurologic clinics*, 2000, 18(3): 681-694.
- Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy – a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000, 16(6): 408-433.
- Gries FA, Cameron NE, Low PA & Ziegler, editors. Textbook of Diabetic Neuropathy. Stuttgart/New York: Thieme, 2003: 64-82.
- Левин О.С. Полиневропатия: клиническая лекция для врачей. М.: РМПАО, 2014: 9-16. / Levin O.S. Polyneuropathy: clinical lecture for doctors. M.: RMPAO, 2014: 9-16.
- Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001: 460. /Yakhno N.N., Shtulman D.R. Diseases of nervous system: Guidance for doctors. M.: Meditsina, 2001: 460.
- Khoshnoodi MA, Truelove S, Burakgazi A, Hoke A, Mammen AL, Polydefkis M. Longitudinal Assessment of Small Fiber Neuropathy: Evidence of a Non-Length-Dependent Distal Axonopathy. *JAMA Neurol*, 2016 Jun 1, 73(6): 684-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0057.
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(7): 620-628.
- Кузнецова Е.Б., Шоломов И.И., Герасимов С.В. Эндокринные аксоно- и миелопатии: особенности и сравнительная характеристика. *Клиническая неврология*, 2013, 1: 12-15./Kuznetsova E.B., Sholomov I.I., Gerasimov S.V. Endocrine axono- and myelopathy: peculiarities and comparative characteristics. *Klinicheskaya neurologiya*, 2013, 1: 12-15.
- Lefaucheur JP, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75: 417-422.
- Tavakoli M, Asghar O, Alam U, et al. Novel insights on diagnosis, cause and treatment of diabetic neuropathy: focus on painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2010, 1(2): 69-88.
- Николаев С.Г. Атлас по электромиографии. Иваново: ПресСтро, 2015: 46-50./Nikolaev S.G. Atlas on electromyography. Ivanovo: PresSto, 2015: 46-50.
- Botez SA, Herrmann DN. Sensory neuropathies, from symptoms to treatment. *Curr. Opin. Neurol*, 2010, 23: 502-508.
- Overell JR. Peripheral neuropathy: pattern recognition for the pragmatist. *Pract. Neurol*, 2011, 56: 62-70.
- Bennett M. The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 2011, 94: 147-157.
- Катаманова Е.В., Нурбаева Д.Ж., Лахман О.Л., Касьяновская В.П. Диагностика и лечение полинейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 1: 30-34./Katamanova E.V., Nurbaeva D.Z., Lakhman O.L., Kasyanovskaya V.P. Diagnostics and therapy of polyneuropathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2014, 1: 30-34.
- Дубинина И.И., Стариков А.С., Карапыш Т.В., Бутова В. М. Результаты клинических и инструментальных методов исследования дистальной нейропатии больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом. *Вестник новых медицинских технологий*, 2011, XVIII(4): 96-99./Dubinina I.I., Starikov A.S., Karapyshev T.V., Butova V.M. Results of clinical and instrumental methods of study of distal neuropathy of 2 type diabetes mellitus with primary hypothyroidism. *Vestnik novikh meditsinskikh tekhnologiy*, 2011, XVIII(4): 96-99.
- Celicer R, Basgoze O, Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol*, 1996, 36: 29-35.
- Hendriksen PH, Oey PL, Wieneke GH et al. Subclinical diabetic 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1992, 35: 1099-1100.
- Ward JD, Fisher DJ, Barnes CG et al. Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. *Lancet*, 1971, 1: 428-431.
- Владимирова С.М., Елсукова О.С. Роль электро-нейромиографии в ранней диагностике диабетической полинейропатии. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий», 24-28 февраля 2015 Москва; М.: УП Принт, 2015: 160. [http://elibrary.ru/item.asp?id=23096022&](http://elibrary.ru/item.asp?id=23096022&./Vladimirova S.M., Role of electroneuromyography in early diagnostics of diabetic polyneuropathy. Collection of theses of VII All-Russian Diabetologic Congress)
- England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 2005, 64(2): 199-207.
- Perkins BA, Bril V. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy. In: Zochodne DW, Malik RA, editors. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 126 (3rd Series) Diabetes and the Nervous System. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier BV, 2014: 235-248.
- Perkins BA, Ngo M, Bril V. Symmetry of nerve conduction studies in different stages of diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2002, 25(2): 212-217.
- Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2005:197./Levin O.S. Polyneuropathies. Clinical Guidance. M.: Medical Information Agency, 2005: 197.
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*, 2008, 31: 464-469. doi: 10.2337/dc07-1796.
- Гурьева И.В., Давыдов О.С. Невропатическая боль при сахарном диабете: причины, диагностика и обзор международных рекомендаций и алгоритмов лечения. *Consilium medicum*, 2013, 15(4): 14-20./Gurieva I.V., Davydov O.S. Neuropathic pain at diabetes mellitus: causes, diagnostics and review of international recommendations and therapeutic algorithms. *Consilium medicum*, 2013, 15(4): 14-20.
- Головачева В.А., Зиновьева О.Е. Современная тактика ведения пациентов с диабетической полинейропатией. *Медицинский совет*, 2014, 18: 40-44./Golovacheva V.A., Zinovieva O.E. Modern tactics of diabetic polyneuropathy patient management. *Meditsinsky Sovet*, 2014, 18: 40-44.
- Посохина О.В. Роль нейробиологических методов в оценке состояния нервной системы у больных сахарным диабетом: диссертация на соискание кандидата медицинских наук: Санкт-Петербург, 2004: 122./Posokhina O.V. Role of neurophysiological methods in evaluation of the nervous system state in diabetes mellitus state: dissertation in support of candidature for a degree of PhD in medicine. Saint-Petersburg: 2004: 122.
- Чацкая А.В., Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Танащян М.М. Вегетативная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2015, 1: 12-19./Chatskaya A.V., Korepina O.S., Gnezditskiy V.V., Tanashyan M.M. Vegetative dysfunction in patients with cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii*, 2015, 1: 12-19.
- Рутякина Л.А., Землянухина С.А., Рутякин Д.С. "Болевые" точки диабетических ангиопатий: фокус на гипертриглицеридемию и возможности фенофибратов. *Фарматека*, 2016, 5(318): 14-21./Ruyatkin L.A., Zemlyanukhina S.A., Ruyatkin D.S. Pain points of diabetic angiopathies: focus on hypertriglyceridemia and possibilities of fenofibrate. *Farmateka*, 2016, 5(318): 14-21.
- Аметов А.С., Милованова О.А., Прудникова М.А. Диабетическая невропатия у пациентов с сахарным диабетом типа 2: роль хронического воспаления. *Эндокринология*, 2016, 2: 50-55.



www.rosapteki.ru

Портал для фармацевтов?
провизоров и заведующих
аптеками



**ДОБРО ПОЖАЛОВАТЬ В ОНЛАЙН СООБЩЕСТВО
ПРОФЕССИОНАЛОВ АПТЕЧНОГО ДЕЛА!**



- ➔ Участвуйте в интерактивных программах
- ➔ Перенимайте опыт успешных технологий
- ➔ Будьте в курсе важнейших фармсобытий
- ➔ Вступайте в Клуб РА

С нами вы успешнее!

П.О. БОГОМОЛОВ¹, к.м.н., А.О. БУЕВЕРОВ², д.м.н., профессор, О.В. УВАРОВА¹, М.В. МАЦИЕВИЧ¹, к.м.н.

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Московский областной гепатологический центр

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ЛАТЕНТНАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

У ПАЦИЕНТОВ С МИНИМАЛЬНЫМ ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Цель исследования. Оценить влияние перорального приема L-орнитин-L-аспартата (LOLA) на частоту ДТП у лиц с заболеванием печени на доцирротической стадии.

Материал и методы. В исследование включено 42 пациента – мужчин в возрасте от 25 до 45 лет, водителей со стажем не менее 3 лет, признанных виновными в 3–4 ДТП за последние 3 года. У всех пациентов диагностирован хронический гепатит С (генотип 1) с минимальной или низкой активностью аминотрансфераз и минимальным фиброзом печени. Исключены заболевания, которые могли бы повлиять на совершение ДТП, а также внешние факторы (состояние автомобиля, дорожного покрытия, погодные условия). Терапия LOLA в дозе 9 г в день проводилась 2-месячными циклами с 2-месячным перерывом, к настоящему времени общей продолжительностью 5 мес. Ежемесячно выполнялись биохимический анализ крови, определение концентрации иона аммония в крови, психометрические тесты.

Результаты. Концентрация иона аммония значимо снижалась уже через месяц после начала приема LOLA (с 145,4 мкмоль/л до 130,3 мкмоль/л, $p = 0,016$), сохраняя стойкую тенденцию к снижению в течение терапии до достижения среднего уровня 90,4 мкмоль/л ($p = 0,003$) к 6-му месяцу. Результаты теста критической частоты слияния мельканий достоверно улучшались к окончанию первого курса LOLA ($p = 0,003$), сохраняясь на достигнутом уровне на протяжении терапии. Результаты теста связи чисел также значимо улучшались к концу первого месяца лечения ($p < 0,001$) с сохранением тенденции на фоне последующих курсов. За указанный период наблюдения ДТП по вине включенных в исследование лиц, согласно данным ГИБДД, отмечено не было.

Выводы. Интермиттирующая терапия LOLA у пациентов с хроническим гепатитом С и минимальным фиброзом обуславливает быстрое снижение концентрации иона аммония в крови и значимое улучшение показателей психометрических тестов.

Ключевые слова: аммиак, печеночная энцефалопатия, хронический гепатит С, L-орнитин-L-аспартат.

P.O. BOGOMOLOV¹, PhD in medicine, A.O. BUEVEROV², MD, Prof., O.V. UVAROVA¹, M.V. MATSIEVICH¹, PhD in medicine

¹ SBE Vladimirsky MRSRCI of the Ministry of Health of Moscow Region, Moscow Regional Hepatologic Center

² State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Institution Sechenov First Moscow Medical University

LATENT HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH MINIMUM HEPATIC FIBROSIS

Study objective. To evaluate effect of peroral administration of L-ornitin-L-aspartate (LOLA) on the frequency of road traffic accidents in persons with hepatic disease at the pre-cirrhotic stage.

Material and methods. The study included 42 patients – men aged 25–45, drivers with the driving experience no less than 3 years acknowledged guilty of 3–4 road traffic accidents in the recent 3 years. All patients were diagnosed with chronic hepatitis C (genotype 1), with minimum or low activity of aminotransferase and the minimum hepatic fibrosis. Diseases that could affect performance of the road traffic accident as well as external factors (state of the car, road surfacing, weather conditions). LOLA therapy at a dosage 9 g per day was done by 2-month cycles with 2-month intervals, by the present moment the total duration reached 5 months. Each month biochemical blood analysis, blood ammonium ion concentration determination and psychometric tests were performed.

Results. Ammonium ion concentration was reduced in a month after start of LOLA (from 145.4 $\mu\text{mol/l}$ to 130.3 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,016$) maintaining stable tendency to reduction during the therapy until achievement of the medium level 90.4 $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0,003$) by the 6th month. Results of the flicker fusion frequency test significantly improved by the end of the first course LOLA ($p = 0,003$), remaining at the achieved level during the therapy. The results of the number connection test significantly improved by the end of the first month of therapy ($p < 0.001$), with maintenance of the trend on the background of the subsequent courses. In the specified period of observation no road traffic accidents through the fault of persons included in the study, according to the data of the STSI.

Conclusions. The intermitting LOLA therapy in patients with chronic hepatitis C and the minimum fibrosis preconditions quick reduction of the ammonium ion concentration in the blood and significant improvement of psychometric tests values.

Keywords: ammonia, hepatic encephalopathy, chronic hepatitis C, L-ornitin-L-aspartate.

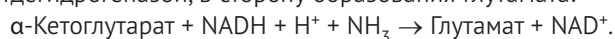
Латентная печеночная энцефалопатия (ЛПЭ), обозначаемая также как минимальная, при помощи специальных методов может быть диагностирована у 30–85% больных циррозом, т. е. представляет собой наиболее частое осложнение заболеваний печени вне зависимости от этиологии [1–3]. Важнейшее клинико-социальное значение ЛПЭ определяется неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, в первую

очередь при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций [1, 4].

Результаты множества исследований – как экспериментальных, так и клинических – дают основание постулировать роль аммиака в качестве одного из важнейших нейротоксических метаболитов. Как известно, наиболее значительное его количество образуется вследствие дезаминирования аминокислот в печени; в качестве дополнительных

источников могут выступать мышцы, почки и пищеварительный тракт. Являясь основным источником аммиака, печень в то же время служит главным местом его обезвреживания за счет синтеза мочевины в функционирующем в перипортальных гепатоцитах орнитинном цикле. Меньшая часть аммиака участвует в синтезе глутамина в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге [5–7].

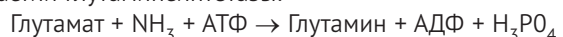
Механизм токсического действия аммиака на мозг и организм в целом, очевидно, связан с влиянием его на несколько функциональных систем [7, 8]. Во-первых, аммиак легко проникает через мембраны в клетки и в митохондриях сдвигает реакцию, катализируемую глутаматдегидрогеназой, в сторону образования глутамата:



Уменьшение концентрации α -кетоглутарата, в свою очередь, приводит к: 1) угнетению реакций трансаминирования и, следовательно, синтеза из них нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина и др.); 2) снижению концентрации метаболитов цитратного цикла, что вызывает ускорение реакции синтеза оксалоацетата из пирувата, сопровождающейся интенсивным потреблением CO_2 . Усиленное образование и потребление диоксида углерода при гипераммониемии особенно характерны для клеток головного мозга.

Во-вторых, повышение концентрации аммиака в крови сдвигает pH в щелочную сторону. Алкалоз увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к гипоксии тканей, накоплению CO_2 и гипоенергетическому состоянию, к которому также наиболее чувствительны нейроны головного мозга.

В-третьих, высокие концентрации аммиака стимулируют синтез глутамина из глутамата в нервной ткани при участии глутаминсинтетазы:



Накопление глутамина в клетках нейроглии приводит к повышению осмотического давления в них, набуханию астроцитов и в больших концентрациях может вызвать отек мозга. Снижение концентрации глутамата нарушает обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности синтез γ -аминомасляной кислоты – основного медиатора, участвующего в процессах центрального торможения. Наконец, избыток иона аммония в крови способен нарушать трансмембранный перенос одновалентных катионов Na^+ и K^+ , конкурируя с ними за ионные каналы, что также влияет на проведение нервных импульсов.

Практически во всех публикациях ЛПЭ изучалась у пациентов с циррозом печени [1–4, 8–10]. Исключение составляют отдельные описания ПЭ при внепеченочной портальной гипертензии [11]. Вопрос о возможности развития ЛПЭ на начальных стадиях заболевания печени остается открытым.

Нами было инициировано открытое сравнительное контролируемое моноцентровое клиническое исследование по изучению влияния L-орнитин-L-аспартата (LOLA) на частоту совершения дорожно-транспортных происшествий (ДТП) – СМАРТ РАДАР. Исследование проводилось на базе гепатологического центра Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского.

Цель исследования: оценить влияние перорального приема LOLA на частоту ДТП у лиц с заболеванием печени на доцирротической стадии.

Задачи исследования

Первичная

Определить изменение концентрации иона аммония и показателей психометрических тестов на фоне терапии LOLA у исследуемой группы пациентов.

Вторичные

- Оценить наличие и выраженность психомоторных нарушений у водителей – виновников ДТП.
- Выявить связь зарегистрированной ЛПЭ с наличием заболевания печени на доцирротической стадии.
- Определить связь наличия ЛПЭ с частотой совершения ДТП у опытных водителей.
- Выявить изменения в частоте совершения ДТП на фоне терапии LOLA.

Пациенты и методы исследования

Критерии включения

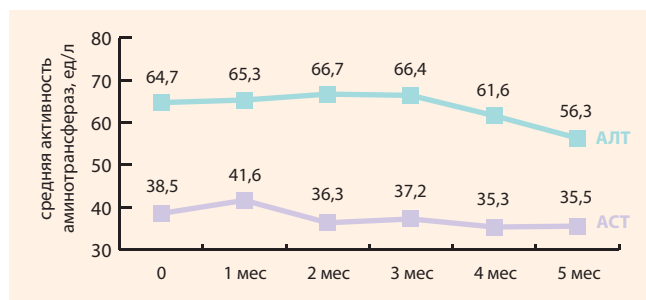
- мужчина – виновник 3–4 ДТП за последние 3 года,
- возраст от 25 до 45 лет,
- стаж вождения не менее 3 лет,
- хронический гепатит С, генотип 1, с минимальным фиброзом,
- удовлетворительное состояние транспортного средства в момент совершения всех ДТП (согласно данным ГИБДД),
- удовлетворительные дорожные условия в момент совершения всех ДТП (согласно данным ГИБДД).

Критерии исключения

- совершение ДТП в первые 2 года активного вождения,
- болезненное состояние в момент совершения всех ДТП (лихорадка, предшествующая психологическая травма, прием психотропных лекарственных препаратов, бессонница, депрессия, наблюдение у психиатра или невролога),
- алкогольное, наркотическое опьянение в момент всех совершенных ДТП (по результатам судебно-медицинской экспертизы),
- анамнестические указания о наличии до совершения ДТП тяжелой черепно-мозговой травмы, острого и преходящего нарушения мозгового кровообращения, болезни Меньера, хронических головных болей, глаукомы и других заболеваний, которые могли явиться прямой или косвенной причиной совершения ДТП и при этом не зафиксированных в медицинской справке водителя транспортного средства.

Испытуемые, давшие письменное согласие на участие в исследовании, соответствующие критериям отбора, проходили предварительное тестирование, включавшее:

- оценку концентрации внимания, памяти, интеллекта, выявление нарушений счета, поведения, координации движений
- осмотр врачом в ходе выполнения тестов (настроение, двигательная активность, доступные осмотру кожные покровы и слизистые)
- определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ).

Рисунок 1. Динамика активности аминотрансфераз

Терапия LOLA в дозе 9 г в день (однократно утром) проводилась 2-месячными циклами с 2-месячным перерывом общей продолжительностью 12 мес. Ежемесячно выполнялись общий осмотр пациентов, биохимический анализ крови, определение концентрации иона аммония в крови, психометрические тесты.

Скрининговое обследование и методы контроля эффективности терапии

- жалобы, объективный осмотр пациента,
- общий анализ крови,
- биохимический анализ крови (АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ, альбумин, билирубин + фракции, глюкоза, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, креатинин),
- HBsAg, анти-HBcore, анти-HCV, анти-HIV,
- HCV РНК, определение генотипа HCV,
- коагулограмма (МНО, протромбиновый индекс),
- гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т₄ свободный, антитела к тиреопероксидазе),
- маркеры тесзауризмозов (церулоплазмин, ферритин, α₁-антитрипсин),
- α-фетопротеин,
- концентрация иона аммония в венозной крови с помощью спектрофотометра BECKMAN DU Series 520 энзиматическим методом (Германия),
- определение КЧСМ с помощью аппарата Hepatonorm Analyzer 2003 (Германия),
- тест связи чисел (ТСЧ),
- пункционная биопсия печени.

В исследование к настоящему времени включено 42 пациента, инфицированных генотипом 1 HCV, с минимальной или низкой активностью аминотрансфераз. Средний возраст составил $35,8 \pm 6,5$ года. Индекс фиброза по данным гистологического исследования у всех больных – F1 по шкалам METAVIR и Ishak.

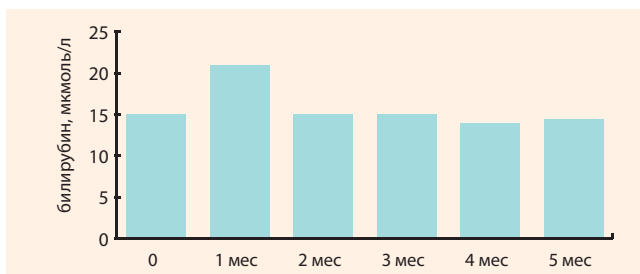
РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящей статье рассматриваются предварительные результаты исследования за 5 мес.

Клинические и биохимические показатели

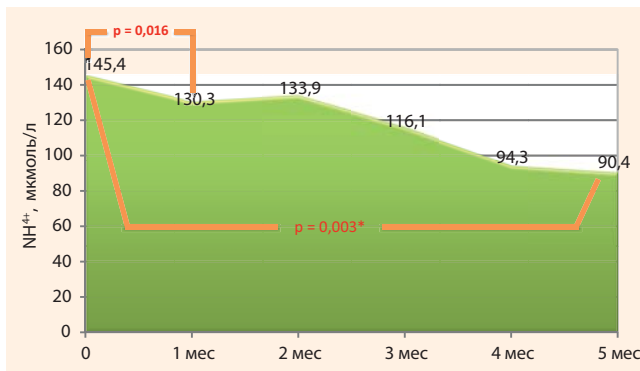
Интермиттирующий пероральный прием LOLA хорошо переносился всеми пациентами. Со стороны общего анализа крови и основных биохимических параметров изменений не отмечалось. К моменту окончания терапии

выявлена тенденция к снижению активности АлАТ (рис. 1), не достигшая, однако, статистически достоверного отличия от исходного уровня. Концентрация сывороточного билирубина несколько возросла после первого курса, возвращаясь затем к первоначальной позиции (рис. 2).

Рисунок 2. Динамика уровня сывороточного билирубина

Ион аммония

Концентрация иона аммония значительно снижалась уже через месяц после начала приема LOLA (с 145,4 мкмоль/л до 130,3 мкмоль/л, $p = 0,016$), сохраняя стойкую тенденцию к снижению в течение терапии до достижения среднего уровня 90,4 мкмоль/л ($p = 0,003$) к 6-му месяцу (рис. 3).

Рисунок 3. Динамика сывороточной концентрации иона аммония

Психометрические тесты

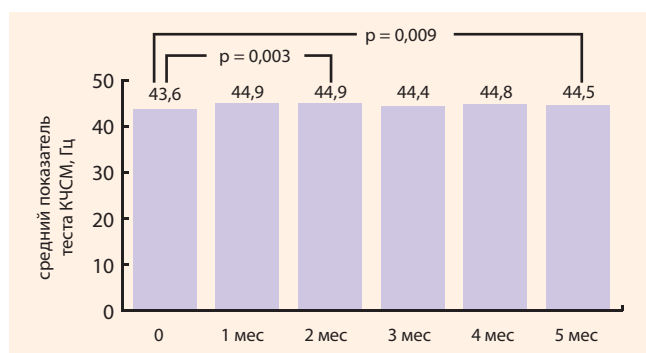
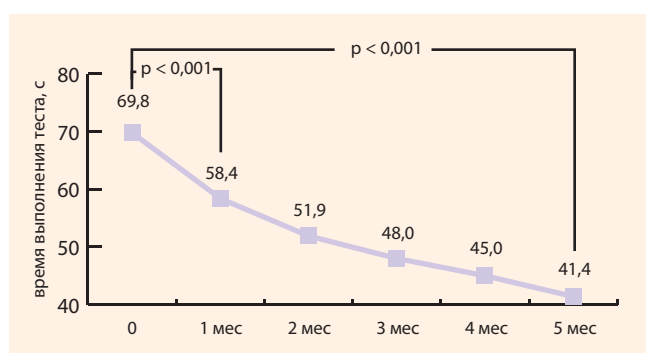
Результаты теста КЧСМ достоверно улучшались к окончанию первого курса LOLA ($p = 0,003$), сохраняясь на достигнутом уровне на протяжении терапии (рис. 4). Результаты ТСЧ также значительно улучшались к концу первого месяца лечения ($p < 0,001$), с сохранением тенденции на фоне последующих курсов (рис. 5).

ДТП

За указанный период наблюдения ДТП по вине включенных в исследование лиц, согласно данным ГИБДД, отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Связь ЛПЭ с ДТП у опытных водителей изучена и описана в литературе [1, 4]. Принципиальным отличием нашего исследования от проведенных ранее служит изучение связи биохимических причин снижения реакции в

Рисунок 4. Динамика результатов теста КЧСМ**Рисунок 5. Динамика результатов ТСЧ**

экстремальных ситуациях и попытка медикаментозного воздействия на эти причины у пациентов с минимальными изменениями печени. Именно поэтому группа испытуемых была сформирована из лиц с хроническим гепатитом С с низкой биохимической и гистологической активностью и минимальным фиброзом. В процессе отбора пациентов исключены привходящие факторы, которые могли бы повлиять на совершение водителем ДТП: заболевания, влияющие на реакцию, алкогольное или наркотическое опьянение, малый стаж вождения, плохое состояние дорожного покрытия и т.д.

Прием LOLA в интермиттирующем режиме – 2 мес. через 2 мес. – позволял осуществлять контроль сохранения эффекта терапии во время перерывов.

Влияние терапии LOLA на биохимические показатели было минимальным, однако наблюдалась тенденция к снижению активности АлАТ, проявившаяся к моменту окончания терапии. Ранее публиковались данные о возможном гепатопротективном эффекте LOLA, проявлявшемся в улучшении биохимических показателей у больных с хронической патологией печени [12]. Не исключено, что указанный эффект обусловлен обсуждавшимся выше универсальным токсическим действием аммиака.

Выраженное падение сывороточной концентрации иона аммония представляет собой, на наш взгляд, весьма важный эффект LOLA, представляющий его основной механизм действия – ускорение процессов дезинтоксикации аммиака [2, 6, 10, 12]. Именно он наиболее логично объясняет улучшение результатов психометрических тестов и, возможно, обеспечение безопасности вождения автомобиля.

Изменение результатов двух психометрических тестов – КЧСМ и ТСЧ – на фоне применения препарата было различным, хотя и с явной положительной динамикой в обоих случаях. Тогда как показатели КЧСМ улучшались в начале терапии LOLA с последующей стабилизацией на достигнутом уровне, показатели ТСЧ продолжали улучшаться в течение всего периода наблюдения. Однозначно объяснить этот феномен затруднительно. Следует учитывать, что ТСЧ представляет собой довольно грубый оценочный инструмент ЛПЭ, который, однако, ввиду простоты выполнения широко используется в диагностических целях [3, 10].

Таким образом, на основании предварительных результатов исследования можно предположить, что прием LOLA способствует снижению концентрации иона аммония в крови и улучшению психомоторных реакций. Эти обстоятельства могут объяснять предотвращение совершения ДТП опытными водителями, которые ранее неоднократно выступали в роли их виновников.

ВЫВОДЫ

1. Интермиттирующая терапия LOLA у пациентов с хроническим гепатитом С и минимальным фиброзом обуславливает быстрое снижение концентрации иона аммония в крови.
2. На фоне применения LOLA отмечено статистически значимое улучшение показателей психометрических тестов, причем изменения наблюдаются уже через 1 месяц приема LOLA.
3. Терапия LOLA хорошо переносится пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ennaifer R, Cheikh M, Hefaidh R et al. Minimal hepatic encephalopathy: a better diagnostic to improve prognosis. *Presse Med*, 2014, 43: 127-133.
2. Tiberi O, Tognarelli JM, Cook NA et al. Diagnosing and treating hepatic encephalopathy. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2015, 76: 646-654.
3. Wang JY, Zhang NP, Chi BR et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 4984-4991.
4. Bajaj JS, Hafeezullah M, Zadornova Y et al. The effect of fatigue on driving skills in patients with hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, 104: 898-905.
5. Буверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.*, 2012, 6: 3-10/Буверов А.О. Pathogenetic fundamentals of hepatic encephalopathy: focus for ammonia. *Klin. Perspekt. Gastroenterol. Hepatol*, 2012, 6: 3-10.
6. Плотнокова Е.Ю. Роль L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.*, 2013, 2: 41-49/ Plotnikova E.Y. Role of L-ornithin-L-aspartate in complex therapy of patients with hyperammonemia. *Klin. Perspekt. Gastroenterol. Hepatol*, 2013, 2: 41-49.
7. Северин Е.С. Биохимия. ГЭОТАР-Медиа. 2003: 476-489/Severin E.S. Biochemistry. GEOTAR-Media. 2003: 476-489.
8. Butterworth RF, Norenberg MD, Felipo V et al. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines. *Liver Int*, 2009, 29: 783-788.
9. Amodio P, Montagnese S, Merkel C et al. Attention: minimal hepatic encephalopathy and road accidents. *Hepatology*, 2012, 55: 985-987.
10. Blanco Vela CI, Poo Ramirez JL. Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. *Ann. Hepatol.*, 2011, 10(Suppl 2): 55-59.
11. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2014, 59: 689-694.
12. Грюнрайф К., Ламберт-Бауман Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. *Сучасна гастроентерология*, 2008, 2: 59-66./Grungrife K., Lambert-Bauman J. Effectiveness of L-ornithin-L-aspartate granules for therapy of chronic hepatic disease. *Suchasna gastroenterologia*, 2008, 2: 59-66.

А.Н. ЖАКОТ¹, Д.В. СОКОЛОВ³, д.м.н., С.Д. МИТРОХИН², д.м.н., профессор, В.В. ШЕВЦОВ¹, В.В. СОКОЛОВ³, д.м.н., профессор, Б.С. ЛЕНСКИЙ¹, А.Н. МАХСОН¹, д.м.н., профессор

¹ Московская городская онкологическая больница №62

² Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»

ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗАБОРА МАТЕРИАЛА НА РЕЗУЛЬТАТЫ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЛЕГКИХ

Цель исследования: изучение микрофлоры нижних дыхательных путей у больных со злокачественными опухолями легких с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы:** проведены исследования мокроты в трех группах: основная группа – 52 пациента со злокачественными опухолями легких без ХОБЛ; 2-я группа – 23 пациента со злокачественными опухолями легких и ХОБЛ; 3-я группа – 25 пациентов без злокачественных опухолей легких и ХОБЛ. **Результат:** оказалось, что для больных со злокачественными опухолями легких ни один из отдельных методов выделения микроорганизмов из дыхательных путей не может быть практически значимым. Наиболее достоверное представление о микробиоте нижних дыхательных путей можно получить только после комплексного исследования мазков из зева, мокроты, бронхиального аспирата/смыва и материала «защищенной» щеточной биопсии. Такой подход позволяет проводить научно обоснованную противомикробную терапию больным, страдающим злокачественными опухолями легких. Особое значение результаты углубленного бактериологического исследования приобретают при лечении больных по поводу сочетания опухолей легких и ХОБЛ, у большинства которых адекватная противомикробная химиотерапия является жизненно необходимой.

Ключевые слова: злокачественные опухоли легкого, хроническая обструктивная болезнь легких, микрофлора дыхательных путей.

A.N. JACOT¹, D.V. SOKOLOV³, MD, S.D. MITROKHIN², MD, Prof., V.V. SHEVTSOV¹, V.V. SOKOLOV³, MD, Prof., B.S. LENSKEY¹, A.N. MAKHSON¹

¹ Moscow City Oncology Hospital №62

² Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky

³ Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen - National Medical Research Radiological Center

THE EFFECT OF SAMPLING TECHNIQUE ON BACTERIOLOGICAL RESULTS IN PATIENTS WITH MALIGNANT LUNG TUMORS

Purpose of the study: to evaluate the lower respiratory tract microflora in patients with malignant lung tumors with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Material and methods:** sputum of patients subdivided into three groups was evaluated: main group consisting of 52 patients with malignant lung tumors without COPD; group 2 – 23 patients with malignant lung tumors and COPD; Group 3 – 25 patients without lung cancer or COPD. **Results:** it was found that for patients with malignant lung tumors, none of the specific methods for the isolation of microorganisms from the respiratory tract was practically significant. The most reliable data on microbiota of the lower respiratory tract could be obtained only after a comprehensive study of throat swab, sputum, bronchial aspirate/lavage and protected brush biopsy. The approach allows for a science-based antimicrobial treatment of patients suffering from lung cancer. Results of the in-depth bacteriological study are especially relevant in the treatment of patients with lung tumors and COPD, for the most of whom adequate antimicrobial chemotherapy is vital.

Keywords: malignant lung tumor, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory tract microflora.

ВВЕДЕНИЕ

В процессе лечения пациентов со злокачественными опухолями легких самое частое осложнение (50–70%) – респираторная инфекция. Одним из наиболее грозных осложнений, приводящих к смерти больных, оперированных по поводу рака легкого, несмотря на антибактериальную профилактику, является нозокомиальная пневмония [11, 13, 18, 22].

Основные факторы риска нозокомиальной пневмонии после резекции легкого формируются из-за продолжительности пребывания больного в стационаре, необходимости длительной искусственной вентиляции легких,

характера ранее перенесенной больным антибактериальной терапии. Важнейшим является наличие у больного потенциально устойчивых к лекарственным препаратам микробных патогенов, особенно метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [17, 20].

Развитие послеоперационной пневмонии нередко провоцируют ателектазы легких, нарушения дренирующей функции бронхов и скопление бронхиального секрета на фоне использования седативных и анальгезирующих препаратов. Эти обстоятельства приводят к тому, что у 7,6–20% прооперированных больных с опухолями легких пневмония приобретает деструктивные формы с наличием каверн и абсцессов. Чаше деструктивная форма пневмонии раз-

вивается при мелкоклеточном раке легкого, реже – при аденокарциноме и крупноклеточном раке [16, 21, 24].

По данным литературы, в 50–90% случаев рак легкого сочетается с хронической обструктивной болезнью легких, которая, как правило, ассоциирована с инфекцией в дыхательных путях, и протекает особенно тяжело [23, 25, 26]. Противоопухолевое лечение этой категории больных проходит с более частым развитием инфекционных осложнений в нижних дыхательных путях [12, 15, 23, 25, 26].

По мнению зарубежных авторов, если рак легкого сочетается с ХОБЛ, выявляются микроорганизмы, характерные для обострения хронического бронхита (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) [13]. Некоторые авторы утверждают, что у пациентов с ассоциацией рака легкого и ХОБЛ имеется высокий риск туберкулезной и нетуберкулезной микобактериальной инфекции [14, 19].

В отечественной литературе нами найдена всего одна работа об изучении характера микрофлоры у больных со злокачественными опухолями легких, в которой представлены факты наиболее часто встречающихся и клинически значимых нозокомиальных микроорганизмов в торакальном отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина [2].

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о роли различных микроорганизмов в развитии нозокомиальной пневмонии и не вполне ясным представляется вопрос о характере и значимости микробной колонизации нижних дыхательных путей.

Таким образом, для проведения адекватной противомикробной терапии у больных со злокачественными опухолями легких, в т. ч. сочетанными с хронической обструктивной болезнью легких, необходимо подробное микробиологическое изучение материала из верхних и нижних дыхательных путей. По нашему мнению, только такой подход позволит уменьшить количество инфекционных осложнений и улучшить результаты лечения в онкологической клинике.

Проблема микробиологического исследования дыхательных путей для выявления возбудителей нозокомиальных инфекций легких изучается на протяжении нескольких последних десятилетий. Однако на данный момент остаются актуальными вопросы исследования этиологии и патогенеза нозокомиальных инфекций, мониторингирования структуры патогенов и их антибиотикорезистентности.

В опубликованной литературе мало работ, посвященных изучению инфекции дыхательных путей у больных раком легкого, в т. ч. ассоциированного с хронической обструктивной болезнью легких. В отечественной литературе публикации по данной тематике не найдены. Некоторые зарубежные авторы предлагают во время лечения респираторной инфекции у больных раком легкого использовать информацию об инфекции в дыхательных путях у относительно здоровых людей, страдающих хроническим бронхитом [13].

Таким образом, данные о респираторной инфекции у больных раком легкого, особенно при сочетании с ХОБЛ, противоречивы. Не разработаны наиболее эффективные

методики забора материала из дыхательных путей для микробиологического исследования.

Рекомендации по профилактике и лечению инфекционных осложнений у пациентов со злокачественными опухолями легких, особенно в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, спорны и не могут полностью отвечать современным требованиям.

Развитие послеоперационной пневмонии нередко провоцируют ателектазы легких, нарушения дренирующей функции бронхов и скопление бронхиального секрета на фоне использования седативных и анальгезирующих препаратов

В настоящее время актуальным является разработка новых алгоритмов выявления условно-патогенных микроорганизмов в дыхательных путях у данной категории больных. Эти исследования позволят назначать адекватную стартовую антибактериальную терапию для профилактики и лечения респираторной инфекции, снизить риск селекции штаммов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью.

Целью наших исследований был сравнительный анализ характера условно-патогенной микрофлоры с помощью неинвазивных (мазки со слизистой зева, мокрота) и инвазивных (бронхиальный аспират/смыв, браш-биопсия слизистой оболочки трахеобронхиального дерева) методов исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Забор материала из дыхательных путей, культивирование, идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к противомикробным препаратам было проведено в соответствии с действующими нормативными документами и литературными данными [3–10]. Объектом исследования была микробиота дыхательных путей 100 пациентов, имеющих предварительный диагноз *злокачественная опухоль легкого*. После полного обследования было выделено три группы больных. Первая группа больных со злокачественными опухолями легкого – 52 (52%) пациента из 100. В эту группу вошли 23 больных с центральным раком легкого (44%), в 52% установлена III стадия заболевания (TNM-классификация, 2009 г.) [1]. Периферический рак легкого в 1-й группе установлен у 18 больных, что составило 35%, III стадия периферического рака легкого диагностирована в 44%. Другие пациенты этой группы (6 – 11%) были с внутрилегочными метастазами рака верхних или нижних отделов пищеварительного тракта. У 5 больных (10%) первично-множественный рак легкого сочетался с хроническим лимфолейкозом (1 случай), раком молочной железы (1 случай), раком почки (1 случай), раком гортаноглотки (1 случай) и раком предстательной железы (1 случай).

В 2-ю группу вошли 23 больных (23%) из 100, у которых рак легкого сочетался с ХОБЛ. Центральный рак легкого был выявлен в 65% случаев (15 больных из 23). У

остальных 8 пациентов (35%) из 23 был диагностирован периферический рак легкого с преобладанием III стадии заболевания (39%). У 7 пациентов (47%) из 15 с центральным раком легкого, у 4 (50%) из 8 больных с периферическим раком легкого преобладала II стадия хронической обструктивной болезни легких.

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о роли различных микроорганизмов в развитии нозокомиальной пневмонии и не вполне ясным представляется вопрос о характере и значимости микробной колонизации нижних дыхательных путей

В 3-ю группу вошли 25 пациентов (25%) из 100, у которых диагностированы ХОБЛ без первичного рака легкого. У 10 (40%) больных из 25 ХОБЛ сочеталась со злокачественными опухолями внелегочной локализации (рак гортани, желудка, молочной железы, лимфогранулематоз). У остальных 15 (60%) больных из 25 были выявлены очаговые периферические образования в легких, связанные с хроническим инфекционным заболеванием легких.

Культуральному бактериологическому исследованию подвергнуто 500 проб биоматериалов (по 5 проб от каждого из 100 пациентов). Для бактериологического исследования каждому пациенту производили мазок из зева стерильным зондом – тампоном (100 образцов). Забор утренней мокроты (100 образцов), скопившейся в легких в течение ночи, производился в стерильный контейнер с крышкой. Если мокрота отделялась плохо, то кашель у больного провоцировали ингаляцией распыленного ультразвуком 3%-ного раствора хлористого натрия.

Всем пациентам выполнена лечебно-диагностическая бронхоскопия с детальным осмотром трахеобронхиального дерева, из очагов воспаления нижних дыхательных путей была произведена «защищенная» щеточная биопсия (200 образцов – по 2 у каждого из 100 пациентов). Если явных изменений слизистой оболочки бронхов не было, забор материала производился в месте наибольшего скопления бронхиального секрета. Материал, полученный при скарификации слизистой оболочки бронхов, помещали в жидкую среду сохранения №1 в виде сердечно-мозгового бульона производства Becton Dickinson, США (100 образцов у 100 пациентов). Повторный забор материала выполнялся другой стерильной щеткой, который помещали в жидкую среду №2 – триптиказо-соевый бульон производства Becton Dickinson, США (100 образцов у 100 пациентов). Среда №1 оказалась менее диагностически значимой – жизнеспособность микроорганизмов сохранялась в ней гораздо хуже, в результате последующего культивирования с использованием количественного анализа в ней было обнаружено только 25 штаммов микроорганизмов. При культивировании микроорганизмов из среды №2 было выявлено 77 штаммов микроорганизмов у той же категории больных. Не было ни одного наблюдения, чтобы у одного и того же пациента в сердечно-мозговом бульоне выявлялись виды микро-

организмов, а в триптиказо-соевом бульоне – нет. Поэтому в основной работе для забора материала использованы данные среды №2.

Всем больным выполнена бронхоскопия с аспирацией содержимого бронхов в стерильную стеклянную ловушку – накопитель (Unomedical, Дания) (бронхиальный аспират). Если вязкая консистенция бронхиального секрета мешала его прохождению через канал бронхоскопа, вводили 9 мл физиологического раствора с последующим забором его в стерильную пробирку (бронхиальный смыв).

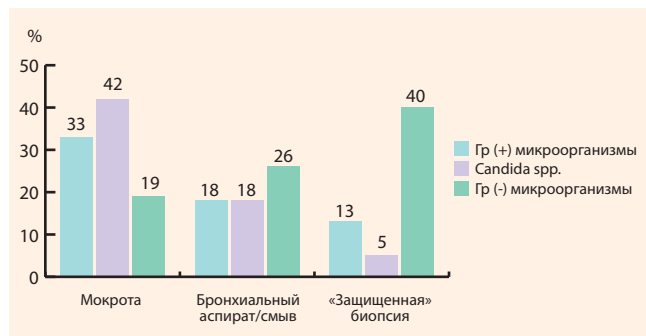
Правильно собранную мокроту и бронхиальный аспират окрашивали по Граму в лабораторной медицинской центрифуге SLID STAINER-CYTOCENTRIFUGE AEROSPRAY 7320 GRAM (WESCOR, США). После чего проводили микроскопию для определения этиологической причины воспалительного процесса в дыхательных путях. Изучение морфологии колоний и клеток выполнено с помощью биологического иммерсионного бинокулярного микроскопа Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия) и биологического стереоскопического бинокулярного микроскопа Stemi 2000-C (Carl Zeiss, Германия).

Для оценки качества доставленных образцов применялся метод Murray/Washington, согласно которому при наличии в мазке мокроты более 10 эпителиальных клеток в поле зрения и менее 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов высока вероятность контаминации образца содержимым полости рта (слюной). Таким образом, было забрано 7 образцов мокроты, в дальнейшем эти пациенты не вошли в состав исследуемых групп.

Грамотрицательные микроорганизмы у больных со злокачественными опухолями легких являются преобладающей группой, их выявлено всего 106 штаммов, в подавляющем количестве случаев эти микроорганизмы найдены в образцах при инвазивных методах забора материала

Посев материала проводили на следующие питательные среды: кровяной агар с добавлением 5–10%-ной стерильной дефибринированной крови барана («ЭКОлаб», Россия), шоколадный агар (BioMérieux, Франция), маннитно-солевой агар (HiMedia, Индия), среду Эндо (Becton Dickinson, США), среду Сабуро (Becton Dickinson, США). Посевы инкубировали в атмосферных условиях при 37 °C, посевы на питательную среду Сабуро инкубировали при температуре 300 °C в течение 18–24 ч. Чашки Петри с 5%-ным кровяным агаром и шоколадным агаром инкубировали в CO₂-инкубаторе (5–10% CO₂). При отсутствии роста чашки с посевами оставляли на вторые сутки. После инкубации просматривали чашки и подсчитывали каждый вид микроорганизмов. Количество микроорганизмов определяли в максимальном разведении, в котором еще удалось обнаружить данный вид бактерий. Изоляты микроорганизмов мазков из зева и мокроты из бронхов оценивали как этиологически значимые в концентрации > 10 6–7 КОЕ/мл, а материал, полученный инвазивным

Рисунок 1. Частота выделения микроорганизмов при различных методах забора материала из нижних дыхательных путей 1-й и 2-й групп больных



методом (бронхиальный аспират/смыв), – в концентрации > 10 4 КОЕ/мл. Для материала, полученного при «защищенной» щеточной биопсии, критическим считали количество микроорганизмов более 10 3 КОЕ/мл [3, 4, 8].

Для идентификации микроорганизмов и определения чувствительности к противомикробным препаратам использовали автоматический бактериологический анализатор Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Во время приготовления суспензии для идентификации производили стандартизацию инокулума, которая выполнялась при помощи автоматического денситометра DENSICHEK, входящего в комплект тест-системы Vitek 2. В пробирку со стерильным солевым раствором (2,0 мл), который тоже входит в комплект, вносили такое количество чистой культуры, чтобы степень мутности полученной взвеси соответствовала 0,5 стандарта мутности по Мак Фарланду (для грибов рода *Candida* 2,0–3,0 стандарта мутности по Мак Фарланду). Полученную суспензию переносили в карту с лунками и затем устанавливали в кассету и в вакуумную камеру для заполнения карт. Среднее время получения результата идентификации 5–6 ч. Благодаря программному обеспечению система автоматически отслеживает разнообразные механизмы резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, среднее время получения результата 7–8 ч.

Одной из главных задач нашей работы было проведение сравнительного анализа эффективности современных методов выделения условно-патогенных микроорганизмов из дыхательных путей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам микробиологического обследования дыхательных путей у 100 пациентов, независимо от основного заболевания, показатели были примерно одинаковые. Всего выявлено 338 штаммов условно-патогенных микроорганизмов. В мокроте присутствовало 92 штамма (27%), в мазках из зева – 89 штаммов (26%), в бронхиальном смыве – 80 штаммов (24%), в материале «защищенной» щеточной биопсии – 77 штаммов (23%).

У больных со злокачественными опухолями легких (1-я и 2-я группы) количественное распределение микро-

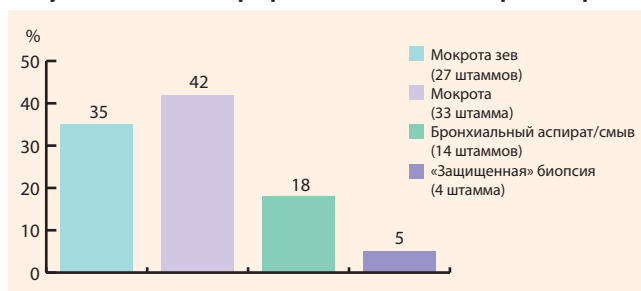
организмов в зависимости от вида забора материала было другое. Всего зафиксировано 223 штамма условно-патогенных микроорганизмов в дыхательных путях у 75 больных. В мокроте – 75 штаммов (34%), в мазках из зева – 57 штаммов (26%). После выполнения бронхоскопии в бронхиальном аспирате/смыве микроорганизмы выявлялись реже – 49 штаммов (22%), а в образцах, полученных при «защищенной» щеточной биопсии, еще меньше – 42 штамма (19%).

Не подлежит сомнению, что данные бактериологического исследования необходимы для назначения адекватной профилактической и лечебной антимикробной терапии респираторной инфекции у обсуждаемой сложной категории больных. Проведена оценка методов забора материала с позиции возможности выявления различных групп микроорганизмов: грамотрицательных, грамположительных и грибковых.

Оказалось, что грамположительные микроорганизмы и грибы рода *Candida* в преобладающем количестве случаев присутствуют в мазках из зева и в мокроте. После исследования материала, полученного изолированно из нижних дыхательных путей, процент выявления идентичных, находящихся в глотке микроорганизмов оказался существенно меньшим (рис. 1).

У больных 1-й и 2-й групп грибов рода *Candida* выявлено всего 78 штаммов (рис. 2). В большем количестве грибковые микроорганизмы присутствовали в мокроте – 33 штамма (42%) и в мазках из зева – 27 штаммов (35%). В бронхиальном аспирате/смыве выделено 14 штаммов (18%), а в образцах «защищенной» щеточной биопсии – 4 штамма (5%).

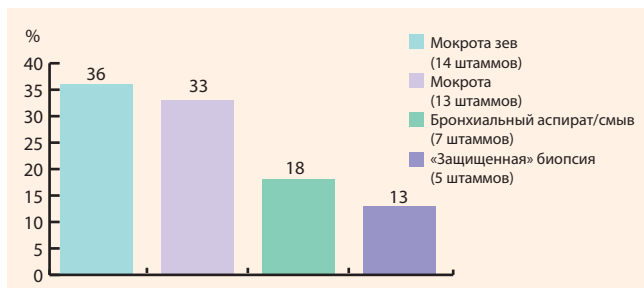
Рисунок 2. Частота выделения грибов рода *Candida* из дыхательных путей больных со злокачественными опухолями легких при разных методах забора материала



У больных со злокачественными опухолями легких обнаружено 39 штаммов грамположительных микроорганизмов, преобладающее количество было в мазках из зева (14 штаммов – 36%) и в мокроте (13 штаммов – 33%). Показатели инвазивных методов забора материала почти в два раза ниже: в бронхиальном аспирате/смыве – 7 штаммов (18%), в образцах «защищенной» щеточной биопсии – 5 штаммов (13%) (рис. 3).

Грамотрицательные микроорганизмы у больных со злокачественными опухолями легких являются преобладающей группой, их выявлено всего 106 штаммов, в

Рисунок 3. Частота выделения грамположительных микроорганизмов из дыхательных путей больных со злокачественными опухолями легких при разных методах забора материала



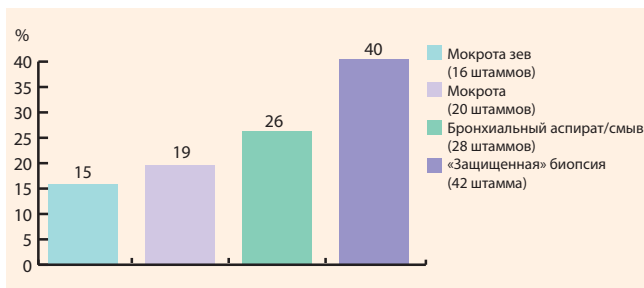
подавляющем количестве случаев эти микроорганизмы найдены в образцах при инвазивных методах забора материала: бронхиальный аспират/смыв – 28 штаммов (26%), «защищенная» щеточная биопсия – 42 штамма (40%). А при традиционных методах забора материала показатели гораздо ниже: в мазках из зева – 16 штаммов (15%), в мокроте – 20 штаммов (19%) (рис. 4).

Несмотря на схожий микробный пейзаж в 1-й и 2-й группах больных, выявлено существенное различие по количественному составу. Например, у 52 пациентов, имеющих только злокачественные опухоли легких (1-я группа), зафиксировано 108 штаммов микроорганизмов в дыхательных путях. При ассоциации рака легкого с ХОБЛ (2-я группа) у 23 больных зафиксировано 115 штаммов микроорганизмов в дыхательных путях. Причем у 22 этих пациентов (96%) ХОБЛ была в стадии ремиссии. Эти показатели демонстрируют наличие большой микробной нагрузки в респираторном тракте у 2-й группы больных.

Отличие в группах (I и II) было и в распределении микроорганизмов. Если больные страдали только злокачественными опухолями легких (52 пациента), на первом месте выявлялись грибы рода *Candida* – 47 штаммов (43%), на втором месте были грамотрицательные микроорганизмы – 41 штамм (38%) и на третьем месте – грамположительные микроорганизмы – 20 штаммов (18%). В случаях ассоциации злокачественного процесса в легких с ХОБЛ (23 пациента) на первом месте (64 штамма – 56%) присутствовали грамотрицательные микроорганизмы, грибы рода *Candida* – на втором, что составило 27% (31 штамм), и на последнем месте оказались грамположительные микроорганизмы (20 штаммов – 17%). Различие микробиты в этих группах пациентов было и по выявлению сапрофитной флоры. В 1-й группе пациентов обнаружен *Streptococcus viridans* (39 больных – 75%) и *Neisseria sica* (18 больных – 35%). В 2-й группе *Streptococcus viridans* выявлен у 9 больных (40%) и *Neisseria sica* – у 4 больных (23%).

В результате у всех пациентов со злокачественными опухолями легких, независимо от наличия или отсутствия ХОБЛ, в микробных ассоциациях в большинстве случаев присутствовала *Candida* spp. Отличием было то, что количество ассоциаций в 1-й группе было больше (23), чем в 2-й группе (16), но у пациентов с ассоциацией опухолей

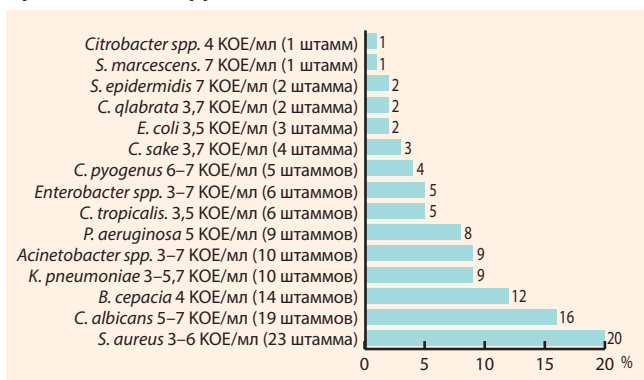
Рисунок 4. Частота выделения грамотрицательных микроорганизмов из дыхательных путей больных со злокачественными опухолями легких при разных методах забора материала



легких с ХОБЛ встречались ассоциации с одновременно выделенными пятью штаммами различных условно-патогенных микроорганизмов.

В материале из дыхательных путей у пациентов 3-й группы обнаружено всего 115 штаммов условно-патогенных микроорганизмов, преобладали грамотрицательные микроорганизмы (50% – 54 штамма) (рис. 5). Основным отличием микробного пейзажа дыхательных путей этой группы было наличие на первом месте среди ведущих микроорганизмов *S. aureus* 10 3–6 КОЕ/мл – 23 штамма (20%). На втором месте по частоте встречаемости оказались *C. albicans* 10 5–7 КОЕ/мл (19 штаммов – 16%) и *B. cepacia* 10 4 КОЕ/мл – 14 штаммов (12%). *K. pneumoniae* 10 3–5,7 КОЕ/мл и *Acinetobacter* spp. 10 3–7 КОЕ/мл также выявлены в одинаковом количестве случаев – по 10 штаммов (по 9%).

Рисунок 5. Микробный пейзаж дыхательных путей у больных 3-й группы



Немного реже встречалась *P. aeruginosa* 10 5 КОЕ/мл – 9 штаммов (8%). *C. tropicalis* 10 3,5 КОЕ/мл и *Enterobacter* spp. 10 3–7 КОЕ/мл – по 6 штаммов (по 5%), *S. pyogenus* 10 6–7 КОЕ/мл – 5 штаммов (4%). *C. sake* 10 3,7 КОЕ/мл (4 штамма – 3%). *E. coli* 10 3,5 КОЕ/мл – 3 штамма (2%). По 2 штамма (по 2%): *C. glabrata* 10 3,7 КОЕ/мл, *S. epidermidis* 10 7 КОЕ/мл. В единичных случаях (по 1 штамму – 1%): КОЕ/мл, *S. marcescens* 10 7 КОЕ/мл, *Citrobacter* spp. 10 4 КОЕ/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что грамположительные микроорганизмы и грибы рода *Candida* чаще встречаются в верхних дыхательных путях, а условно-патогенные грамотрицательные микроорганизмы чаще выявляются при заборе материала непосредственно из бронхиального дерева методом бронхиального аспирата/лаважа или при помощи «защитной» щеточной биопсии.

Исследования показали, что у больных со злокачественными опухолями легких ни один из представленных методов исследования микроорганизмов из дыхательных путей не может быть практически значимым. Наиболее

достоверное представление о микробиоте нижних дыхательных путей можно получить только после комплексного исследования мазков из зева, мокроты, бронхиального аспирата/лаважа и материала «защитной» щеточной биопсии. Такой подход позволяет проводить научно обоснованную противомикробную терапию больным со злокачественными опухолями легких.

Особое значение результаты углубленного бактериологического исследования приобретают при лечении больных по поводу сочетания опухолей легких и хронической обструктивной болезни легких. У большинства больных этой группы адекватная противомикробная химиотерапия является жизненно необходимой, определяющей прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

- Акопов А. Современные подходы к классификации рака легкого. *Врач*, 2011, 12: 7-12. / Akofov A. Current approaches to the classification of lung cancer. *Vrach*, 2011; 12: 7-12.
- Дмитриева Н.В., Дьякова С.А., Рябова Н.В. Таксономическая структура микроорганизмов и антимикробная чувствительность показатели 2009 г. Антимикробные препараты и стандарты лечения инфекционных осложнений у онкологических больных. М.: изд-во «Практическая медицина», 2011: 13-19. / Dmitrieva N.V., Dyakova S.A., Ryabova N.V. Taxonomic structure of microorganisms and antimicrobial sensitivity as of 2009 Antimicrobial drugs and standards of treatment of infectious complications in cancer patients. M.: *Prakticheskaya Meditsina*, 2011: 13-19.
- Зубков М.Н. Биоматериалы при инфекциях верхних дыхательных путей. Биоматериалы при инфекциях нижних дыхательных путей. Под ред. В.В. Меньшикова. Клиническая лабораторная аналитика в пяти томах. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. М.: изд-во «Агат-Мед», 2003, IV: 291-310. / Zubkov M.N. Biomaterials in upper respiratory tract infections. Biomaterials in upper respiratory tract infections. Ed. by V.V. Menshikov. Clinical laboratory analytics in five volumes. Specific analytical techniques in clinical laboratory. M.: Agat-Med, 2003, IV: 291-310.
- Зубков М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия*, 2004, 6(2): 143-154. / Zubkov M.N. Collection, transport of biological material and interpretation of microbiological findings. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2004, 6(2): 143-154.
- Лабинская А.С., Ещина А.С. Биологические и биохимические тесты идентификации микроорганизмов. Под ред. А.С. Лабинской, Е.Г. Волиной. Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. М.: изд-во «Бином», 2008: 281-308. / Labinskaya A.S., Eschina A.S. Biological and biochemical tests to identify microorganisms. Ed. by A.S. Labinskaya, E.G. Volina. Manual of Medical Microbiology. General and sanitary microbiology. M.: Binom, 2008. 281-308.
- Лабинская А.С., Дриняев В.А., Березкина Е.Н. Техника посева, культивирования и выделения чистых культур микроорганизмов. Под ред. А.С. Лабинской, Е.Г. Волиной. Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. М.: изд-во «Бином», 2008: 266-280. / Labinskaya A.S., Drinyayev V.A., Berезкина E.N. Inoculation, cultivation and isolation techniques for pure cultures of microorganisms. Ed. by A.S. Labinskaya, E.G. Volina. Manual of Medical Microbiology. General and sanitary microbiology. M.: Binom, 2008. 266-280.
- Методические указания. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. МУ 4.2.2039 - 05. / Methodological guidelines. 4.2. Control methods. Biological and microbiological factors. Procedure of collection and transportation of biomaterials to microbiological laboratories. МУ 4.2.2039 - 05.
- Митрохин С.Д. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под ред. С.В. Яковлева. Руководство для практикующих врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: изд-во «Литтерра», 2015: 50-56. / Mitrokhin S.D. Rational antimicrobial pharmacotherapy. Ed. by S.V. Yakovlev. Guide for practitioners. 2nd ed., rev. and enl. M.: Binom, 2015. 50-56.
- О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: МЗ №109 от 21.03.2003 [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/901868614>. / On improvement of TB control activities in the Russian Federation: МН №109 of 21.03.2003 [online resource]. Access: <http://docs.cntd.ru/document/901868614>.
- Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ МЗ СССР №535 от 22.04.85 [электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.libussr.ru/doc_ussr/ussr_12667.htm. / On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions: Order of MoH USSR №535 from 22.04.85 [electronic resource]. Access: http://www.libussr.ru/doc_ussr/ussr_12667.htm.
- Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Статистика (заболеваемость, смертность, эпидемиология). Рак легкого. М.: изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2009: 13-19. / Trakhtenberg A.K., Chissov V.I. Statistics (morbidity, mortality, epidemiology). Lung cancer. M.: GEOTAR-Media, 2009: 13-19.
- Abidoye O, Ferguson MK, Salgia R. Lung carcinoma in African Americans. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4: 118-129.
- Akinosoglou KS, Karkoulas K, Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer. Department of Internal Medicine, Department of Pulmonology and Department of Infectious Diseases, University General Hospital of Patras, Rio, Patras, Greece. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2013, 17: 8-18.
- Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piper-No G, Bonifati C et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2011, 25: 213-220.
- Davis AL. Bronchogenic carcinoma in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*, 1976, 235: 621-622.
- Duque JL, Ramos G, Castrodeza J. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective multicenter study. *Ann. Thoracic Surg.*, 1997, 63: 944-950.
- Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest*, 2002, 122(6): 2183-2196.
- Kohn S, Koga H, Oka M, Kadota J, Kaku M, Soda H, Tomono K, Hara K. The pattern of respiratory infection in patients with lung cancer. *Tohoku J Exp Med*, 1994, 173(4): 405-411.
- Kourbeti IS, Maslow MJ. Nontuberculous mycobacterial infections of the lung. *Curr Infect Dis Rep*, 2000, 2(3): 193-200.
- Mitás L, Horváth T, Sobotka M, Garajová B, Hanke I, Kala Z et al. Complications in patients undergoing pulmonary oncological surgery. *Rozhl Chir.*, 2010, 89(2): 113-117.
- Miyamoto J, Koga H, Kohno S, Taira K, Tomono K, Kaku M, Hara K. Clinical investigation of obstructive pneumonia with lung cancer. *Kansenshogaku Zasshi*, 1994, 68(6): 728-733.
- Perlin E, Bang K, Shah A, Hursay P, Whittingham W, Hashmi K et al. The impact of pulmonary infections on the survival of lung cancer patients. *Cancer*, 1990, 66: 593-596.
- Punturieri A, Szabo E, Croxton TL, Shapiro SD, Dubinett SM. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101: 554-559.
- Radu M, Jauregui F, Seguin A, Foulon C, Destable D, Azorin J, Martinod E. Postoperative pneumonia after major pulmonary resections: an unsolved problem in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84: 1669-1673.
- Yao H, Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9: 375-383.
- Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*, 2009, 34: 380-386.

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ВИБРАЦИИ

Изучение иммунологического профиля (клеточное звено, цитокиновый профиль) при вибрационной болезни открывает перспективы для реабилитации и лечения пациентов с данной патологией, а также дополняет наши знания о патогенезе данного заболевания.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, иммунологический профиль, клеточное звено, цитокиновый профиль.

T.A. AZOVSKOVA, PhD in medicine, N.E. LAVRENTIEVA, PhD in medicine
Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia
CHANGE OF IMMUNE HOMEOSTASIS EXPOSED TO PRODUCTION VIBRATION

Study of the immunological profile (cellular link, cytokine profile) in vibration disease opens up prospects for the rehabilitation and treatment of patients with this pathology and complements our knowledge of the pathogenesis of this disease.

Keywords: vibration disease, immunological profile, cellular link, cytokine profile.

Вредные и опасные условия труда являются причиной нарушений (специфических и неспецифических) состояния здоровья работников. Специфические нарушения проявляются в виде профессиональных заболеваний, которые имеют значительные медицинские, социальные и экономические последствия, связанные с длительным высокочастотным лечением, продолжительной временной нетрудоспособностью пострадавших, высоким уровнем инвалидности, значительными компенсационными выплатами [8, 10].

Установлено, что у работающих в контакте с локальной и общей вибрацией отмечается значительная вариативность негативных эффектов: от начальных донозологических изменений до клинически выраженных профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний [7].

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных специалистов показано, что современная вибрационная болезнь вызывается длительным (более 15 лет) воздействием производственной вибрации, характеризуется большим разнообразием и сложностью патогенетических механизмов, полиморфностью симптоматики, хроническим течением, терапевтической резистентностью и нередко приводит к нарушению трудоспособности и инвалидизации больных [3].

Актуальность дальнейших исследований по вопросам патогенеза, развития и особенностей течения вибрационной болезни определяется трансформацией ее клинических проявлений ввиду изменения характера и условий труда, отсутствием четких диагностических критериев постановки диагноза с точки зрения доказательной медицины и связанных с этим проблем экспертизы трудоспособности.

В настоящее время к числу важнейших направлений в исследовании адаптационных процессов к воздействию негативных производственных факторов относят изуче-

ние показателей состояния иммунобиологических механизмов защиты организма человека.

В последние годы накопились данные о важной роли иммунологических механизмов в патогенезе вибрационной болезни. Микротравмы тканей, дистрофические и дегенеративные процессы могут изменять структуру клеток, придавая им антигенные свойства. У больных вибрационной болезнью обнаружены антитела к антигенам периферических нервов и сосудов, выявлены изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета [1].

Иммунной системе принадлежит ведущая роль в обеспечении и поддержании гомеостаза организма, а также в формировании согласованных реакций его отдельных систем в ответ на воздействие неблагоприятных факторов среды обитания. Регуляция иммунных и воспалительных реакций в организме человека осуществляется с помощью цитокинов, представляющих собой многоуровневую сетевую структуру [2].

У работающих в контакте с локальной и общей вибрацией отмечается значительная вариативность негативных эффектов: от начальных донозологических изменений до клинически выраженных профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний

Развитие адекватного иммунного ответа напрямую зависит от баланса клеточно-опосредованных и гуморальных иммунных реакций, регулируемых двумя группами цитокинов. Цитокины, находящиеся в антагонистических взаимоотношениях, угнетают развитие цитокинового каскада противоположного типа. Дисбаланс в продукции цитокинов может привести к развитию патологических процессов, составляющих основу широкого спектра заболеваний. В связи с этим немаловажное значение

имеет оценка активности и соотношение провоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1бета) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) интерлейкинов для определения нарушений равновесия данной системы.

Диагностическая значимость оценки цитокинов тесно связана с проблемой определения их роли в патогенезе заболеваний. Определение уровня цитокинов в крови у пациентов с вибрационной болезнью обусловлено их регулирующей ролью в межклеточных и межсистемных взаимодействиях. Исследования по изучению цитокинового профиля проводятся с целью выявления типа реагирования иммунной системы на те или иные возмущающие факторы [5, 9].

Вибрационная патология сопровождается нарушением цитокинового баланса в виде гиперпродукции ИЛ-2, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) – маркеров Тх1-клеток, определяющих развитие клеточных реакций.

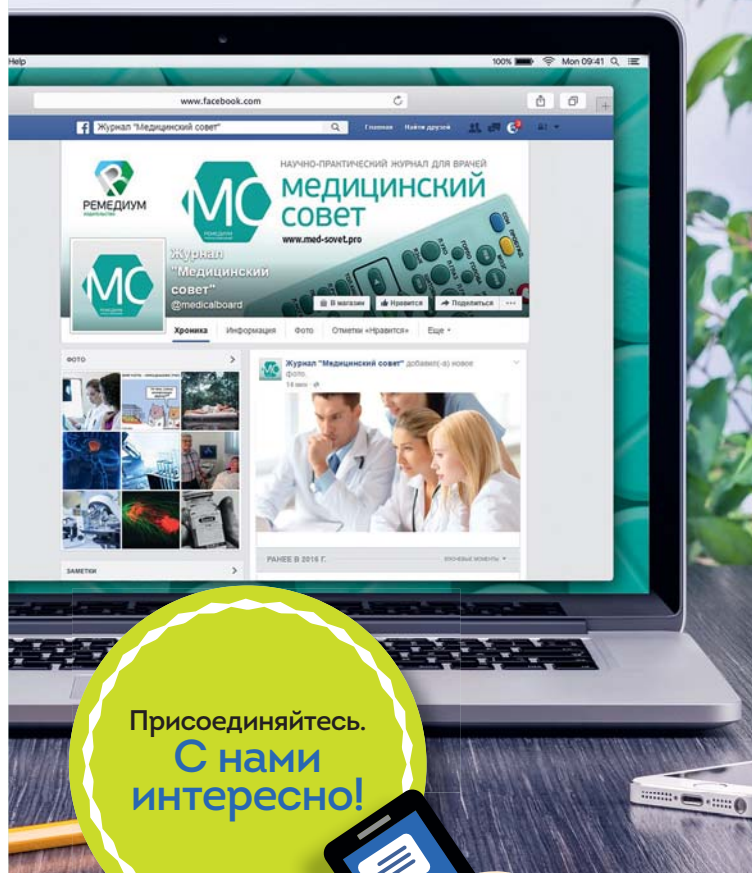
Известно, что цитокины, в частности ФНО-альфа, обладают мощным проокислительным действием. В работах, посвященных изучению цитокинового статуса при вибрационной болезни, показано, что в процессах иммунорегуляции преобладают провоспалительные реакции независимо от степени выраженности патологического процесса. Провоспалительные цитокины могут вызывать и усиливать нарушения микроциркуляции, увеличивая проницаемость капилляров и индуцируя локальный отек тканей.

Согласно данным литературы, прямое воздействие вибрации вызывает выраженную иммуносупрессию. При комплексном изучении состояния систем Т- и В-лимфоцитов у больных вибрационной болезнью выявлена диспропорция основных классов иммунокомпетентных клеток, обнаружены снижение содержания всех субпопуляций лимфоцитов и изменение их функциональной активности.

Для производственного воздействия вибрации характерны повышение уровней IgG и IgA и снижение содержания IgM, отмечаемые уже в доклинической стадии. Частота выявления уровней иммуноглобулинов, отклоняющихся от референтных значений, достигает 75%. Выраженное изменение уровней иммуноглобулинов наблюдалось также в постконтактном периоде [4].

Развитие вибрационной болезни сопровождается снижением уровня иммуносупрессии, нарушением в системе иммунорегуляции, о чем свидетельствует достоверное снижение средних значений количества Т-лимфоцитов с супрессорной активностью и возрастание Т-лимфоцитов-хелперов, дисбаланс иммуноглобулинов, снижение функциональной активности фагоцитирующих нейтрофилов по сравнению с работающими, не контактирующими с производственной вибрацией. Выявлено нарушение цитокиновой регуляции у больных с вибрационной болезнью, которое характеризуется гиперпродукцией ИЛ-1бета, ИЛ-2 и ФНО-альфа. Несостоятельность функционирования иммунокомпетентных клеток при продолжающемся воздействии вибрации может predispose к развитию аутоиммунной патологии [6].

При проведении сравнительной характеристики параметров иммунного гомеостаза и биохимических показателей у больных с вибрационной болезнью было опреде-



медицинский совет online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

лено, что у пациентов с вибрационной болезнью первой степени преобладают цитокины Th-1 типа направленности с одновременной повышенной выработкой С-реактивного белка и ревмофактора. В то же время у пациентов со второй степенью вибрационной болезни преобладают цитокины Th-2 типа направленности. С учетом отсутствия изменений в гуморальном звене и отсутствия в клинике острого воспалительного процесса выявлено преобладание Т-клеточных реакций иммунного ответа в патогенезе развития вибрационной болезни [2].

Результаты обширных иммунологических исследований позволили подтвердить, что иммунная система одна из первых реагирует на различные неблагоприятные факторы производственной среды и, следовательно, является важнейшей составляющей в комплексе компенсаторно-приспособительных механизмов, обуславливающих адаптацию организма в целом

Воздействие производственной вибрации приводит к изменениям в клеточном звене иммунитета (Т- и В-лимфоцитах), фагоцитарной активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы, уровня иммуноглобулинов и цитокинового профиля. Было определено снижение общего количества лимфоцитов и содержания всех субпопуляций Т-лимфоцитов у обследованных на фоне увеличения активности В-лимфоцитов. Фагоцитарная функция нейтрофилов была снижена по всем определяемым показателям. В цитокиновом профиле у пациентов с вибрационной

болезнью было выявлено преобладание активности воспалительного цитокина ФНО-альфа со снижением активности противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [8].

Производственный контакт с вибрацией оказывает выраженное изменение со стороны иммунной системы: снижено содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8-лимфоцитов у всех обследованных (рабочих виброопасных профессий, а также больных вибрационной болезнью); у больных вибрационной болезнью – CD20-лимфоцитов, фагоцитирующих нейтрофилов. Отмечена повышенная выработка ИЛ-1β у всех обследованных [1].

Результаты обширных иммунологических исследований позволили подтвердить, что иммунная система одна из первых реагирует на различные неблагоприятные факторы производственной среды и, следовательно, является важнейшей составляющей в комплексе компенсаторно-приспособительных механизмов, обуславливающих адаптацию организма в целом.

Таким образом, проблема определения уровня естественной иммунореактивности организма работающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов производственной среды, особенно на том этапе, когда выявленные изменения не привели к развитию серьезной патологии и носят обратимый характер, приобретает особо важное значение.

Учитывая, что развитие и манифестация симптомов вибрационной болезни проявляются позднее, чем регистрируются изменения в иммунном гомеостазе, важное практическое значение имеет создание динамического мониторинга за состоянием здоровья работающих, контактирующих с производственной вибрацией.



ЛИТЕРАТУРА

- Абраматец Е.А., Лахман О.Л., Кудяева И.В. Некоторые аспекты иммунного реагирования больных при различной степени выраженности вибрационной болезни. *Медицина труда и промышленная экология*, 2007, 11: 30–33./ Abrametz E.A., Lakhman O.L., Kudaeva I.V. Some aspects of immune response of patients in various degree of intensity of vibration disease. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*, 2007, 11: 30–33.
- Абраматец Е.А., Лахман О.Л., Давыдова Н.С., Кострица Н.Л. Характеристика биохимических и иммунологических показателей при воздействии локальной вибрации. *Медицина труда и промышленная экология*, 2005, 8: 88–90./ Abrametz E.A., Lakhman O.L., Davydova N.S., Kostitsa N.L. Characteristics of biochemical and immunological values at local vibration. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*, 2005, 8: 88–90.
- Азовскова Т.А., Лаврентьева Н.Е. Современные взгляды на патогенез вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации. *Санитарный врач*, 2012, 11: 35–39./ Azovskova T.A., Lavrentieva N.E. Modern views of pathogenesis of vibration disease from effect of local vibration. *Sanitarny Vrach*, 2012, 11: 35–39.
- Антошина Л.И. Изменения показателей перекисного окисления липидов при действии вибрации на организм работающих. Материалы II Всероссийского съезда врачей-профпатологов. Ростов н/Д, 2006. С. 321–322./ Antoshina L.I. Change of values of lipid peroxidation when employee are exposed to vibration. Materials of II All-Russian Union of Occupational Therapists. Rostov n/D, 2006. P. 321–322.
- Бараева Р.А., Бабанов С.А. Иммунный профиль при вибрационной болезни от воздействия локальной и общей вибрации. *Санитарный врач*, 2015, 7: 11–19./ Baraeva R.A., Babanov S.A. Immune profile at vibration disease from effect of local and general vibration. *Sanitarny Vrach*, 2015, 7: 11–19.
- Бодиевкова Г.М., Иванская Т.И., Лизарев А.В. Иммунопатогенез вибрационной болезни. *Бюллетень ВЦНЦ СО РАМН*, 2006, 49(3): 72–77./ Bodienkova G.M., Ivanskaya T.I., Lizarev A.V. Immunopathogenesis of vibration disease. *Bulletin VCNC SO RAMS*, 2006, 49 (3): 72–77.
- Измеров Н.Ф. Сохранение и укрепление здоровья работающих как основа социальной политики и модернизации экономики России. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 19–20 мая 2011. Казань, 2011. С. 21–24./ Izmerov N.F. Preservation and strengthening of employees' health as the basis of social policy and modernization of economy of Russia. Materials of All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation on May 19–20, 2011. Kazan, 2011. P. 21–24.
- Капустник В.А., Архипкина О.Л. Иммунные изменения у больных с вибрационной болезнью. *Международный медицинский журнал*, 2010, 3: 53–55./ Kapustnik V.A., Arkhipkina O.L. Immune changes in patients with vibration disease. *Mezhdunarodny Meditsinsky Zhurnal*, 2010, 3: 53–55.
- Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. *Цитокины и воспаление*, 2002, 1: 51./ Kozlov V.A. Some aspects of cytokine problems. *Tsytokiny i Vospaleniye*, 2002, 1: 51.
- Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. Профессиональные болезни. М.: «Гэотар-медиа», 2016. 512 с./ Mukhin N.A., Kosarev V.V., Babanov S.A., Fomin V.V. Occupational disease. M.: Geotar-Media, 2016. 512 p.
- Полякова Л.А., Капустник В.А. Содержание эндотелиальных факторов в сыворотке крови больных вегетативно-сенсорной полиневропатией при вибрационной болезни. *Вестник проблем биологии и медицины*, 2009, 4: 92–94./ Polyakova L.A., Kapustnik V.A. Content of endothelial factors in the blood serum of patients with vegetative-sensor polyneuropathy at vibration disease. *Vestnik Problem Biologii i Meditsiny*, 2009, 4: 92–94.