

стентность и непереносимость препаратов на фоне длительной терапии индуцируют новые клинические исследования и поиск новых препаратов и схем лечения. Активно обсуждаются вопросы появления препаратов 2-й и 3-й линии лечения метастатического ПКР после неэффективности ингибиторов тирозинкиназных рецепторов и ингибиторов mTOR, а также комбинированная таргетная терапия. Целесообразность последовательного применения таргетных препаратов у больных метастатическим ПКР подтверждена в ряде исследований и обусловлена отсутствием перекрестной резистентности.

Целесообразность использования комбинации некоторых таргетных препаратов у больных метастатическим ПКР подтверждена в немногочисленных исследованиях I–II фазы. Применение комбинации сорафениба с бевацизумабом, а также сорафениба с темсиролимусом или эверолимусом возможно лишь в случае снижения дозирования. Результаты продолжающихся крупных клинических исследований III фазы, возможно, покажут, как оптимально использовать таргетные препараты, в какой комбинации или последовательности.

Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

#### SEQUENTIAL USE AND A COMBINATION OF TARGET AGENTS IN THE TREATMENT OF METASTATIC KIDNEY CANCER

Professor **B. Alekseyev, MD; A. Kalpinsky, PhD**

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

A search for novel drugs and treatment regimens is aimed at improving survival rates and quality of life in patients with renal cell carcinoma (RCC). There is evidence that it is expedient to use target agents and their combinations in patients with metastatic RCC.

**Key words:** metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors.

### Журнал «Медицинская сестра» —

издание, необходимое  
руководителям  
медицинских учреждений —  
главным врачам,  
их заместителям  
по сестринскому  
персоналу,  
специалистам-практикам,  
преподавателям  
и студентам  
всех медицинских  
образовательных  
учреждений

Подписаться можно  
с любого месяца

Полугодовой  
подписной индекс  
по каталогу  
«Роспечать» — **47989**

по каталогу  
«Пресса России» — **44463**

по каталогу «Почта России» — **73257**

Подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ  
«РУССКИЙ ВРАЧ»

## АДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В. Семиглазов**, член-корреспондент РАМН, профессор,  
**В. Семиглазов**, доктор медицинских наук,  
**Г. Дашян**, кандидат медицинских наук,  
**Р. Палтуев**, кандидат медицинских наук,  
**П. Криворотько**, кандидат медицинских наук,  
**В. Иванов**, кандидат медицинских наук,  
**Н. Бараш**, кандидат медицинских наук,  
**В. Коларькова, Т. Табагуа, И. Никитина,**  
**И. Гречухина, К. Пеньков, А. Бессонов,**  
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова  
Минздравсоцразвития, Санкт-Петербург  
**E-mail:** dgarik@mail.ru

Обсуждаются результаты адьювантного применения при раке молочной железы антиэстрогенов (тамоксифен) и ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол, экземестан) после завершения хирургического лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, адьювантная эндокринотерапия.

Лечение больных гормоночувствительным операбельным раком молочной железы (РМЖ) обычно начинается с хирургического вмешательства, дополняемого при необходимости лучевой терапией с последующей многолетней эндокринотерапией. Уже доказано, что применение послеоперационной (адьювантной) эндокринотерапии препаратом тамоксифен снижает риск рецидива заболевания, увеличивая показатели общей выживаемости. Дополнительно к эндокринотерапии адьювантное лечение РМЖ может включать в себя первичную химиотерапию, которая также способна улучшить отдаленные результаты.

Из многочисленных факторов, вовлеченных в канцерогенез и определяющих терапевтические мишени при РМЖ, эстрогены и рецепторы к ним (ER) можно отнести к наиболее весомым, имеющим прогностическое значение. Доказано, что длительное воздействие эстрогенов и высокие уровни плазменных эстрогенов коррелируют с нарастающим риском развития РМЖ. Возможно повышение экспрессии ER в нормальном эпителии протоков молочной железы, при гиперплазии эпителия и протоковой карциноме in situ. Поэтому противостояние эстрогенам представляется логичным подходом к терапии и профилактике РМЖ [1, 2].

Задолго до открытия гормонов и рецепторов к ним, 110 лет назад, шотландский хирург Beatson обнаружил, что овариэктомия иногда вызывает регрессию распространенного РМЖ [3]. С этого времени терапевтические исследования стали фокусироваться на попытках устранения или максимального подавления периферических эстрогенов или на целенаправленном воздействии на рецепторы эстрогенов и прогестерона (ER/PR) как основную мишень при гормонально-зависимом РМЖ.

В течение почти 4 десятилетий селективный модулятор рецепторов эстрогенов — тамоксифен — являлся основным препаратом, используемым в эндокринотерапии ER+РМЖ. Оксфордский обзор исследований группы EВСТСГ, в которую входит и НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, продемонстри-

ровал, что тамоксифен улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости у больных с потенциально гормонально-чувствительными (т.е. ER+ и/или PR+) опухолями. В противоположность этому, больные с ER-отрицательными опухолями или низким уровнем экспрессии рецепторов стероидных гормонов не отвечают на гормональные воздействия.

Тамоксифен в целом хорошо переносится больными, но иногда способен вызывать опасные, угрожающие жизни эффекты из-за его частичной активности в качестве агониста эстрогенов. С ней связано увеличение риска возникновения рака эндометрия, тромбоемболических событий, осложнений, учащающихся при многолетнем применении препарата. Такие наблюдения привели к поиску новых гормональных препаратов с более безопасными терапевтическими параметрами, среди которых оказались ингибиторы ароматазы.

Ингибиторы ароматазы блокируют цитохром P450 – фермент ароматазы, отвечающий за превращение андрогенов в эстрогены и тем самым снижающий уровень эстрогенов. В постменопаузе эстрогены синтезируются в надпочечниках, коже, мышцах и жировой ткани. Большинство опухолей молочной железы обладают ароматазной активностью, являясь источником локальных эстрогенов для опухолевых клеток.

В противоположность этому, у женщин в пременопаузе ингибиторы ароматазы индуцируют секрецию гонадотропных гормонов гипофиза через механизм обратной связи, приводя к овариальной стимуляции и развитию овариальных кист. Поэтому назначение ингибиторов ароматазы женщинам с сохраненной менструальной функцией противопоказано.

Существуют 2 типа ингибиторов ароматазы. Ингибиторы I типа являются аналогами андрогенов, необратимо инактивируют ароматазу, вступая в ковалентную связь с энзимным протеином (их называют инактиваторами ароматазы). Наиболее изучен из них экземестан (аромазин).

Ингибиторы II типа – нестероидные агенты, обратимо связывающиеся с активным сайтом ароматазы. Из них в клинике применяются анастрозол (аримидекс) и летрозол (фемара).

Все используемые в клинике ингибиторы ароматазы подлежат пероральному и ежедневному приему. Время, необходимое для максимального подавления эстрадиола (E2), составляет 2–7 дней. Период полувыведения анастрозола и экземестана колеблется от 27 до 41 ч, период полувыведения летрозолола – 96 ч. Чтобы получить устойчивый уровень в плазме анастрозола и экземестана, необходимо не менее 7 дней, для летрозолола – 69 дней.

Риск рецидива при ER+-опухолях велик в течение первых 5 лет после установления диагноза РМЖ, особенно он высок на 2-й и 3-й годы независимо от статуса лимфатических узлов. Именно риск ранних рецидивов, по мнению ряда авторов, оправдывает раннее (up-front) назначение ингибиторов ароматазы.

В то же время при ER+-опухолях показатели смертности от РМЖ схожи в периоды 0–4 года и 5–14 лет, причем 2/3 смертельных исходов приходится на период между 5-м и 15-м годами, что свидетельствует о потенциальной пользе «продолженной» адъювантной эндокринотерапии (свыше 5 лет). Кроме того, для более полной оценки реальной эффективности адъювантного эндокринного лечения необходимо изучать и показатели общей выживаемости на протяжении периода порядка 8–15 лет.

Предложено 4 стратегии изучения эффективности ингибиторов ароматазы III поколения в адъювантном лечении РМЖ (см. таблицу).

### Ингибиторы ароматазы III поколения: клинические стратегии

Стратегия	Клиническое испытание	Дизайн исследования
Первичная (Upfront) эндокринотерапия	АТАС (анастрозол) BIG 1-98 (летрозол) TEAM (экземестан)	Ингибиторы ароматазы (5 лет) в сравнении с тамоксифеном (5 лет)
Последовательная (Sequence) эндокринотерапия	BIG 1-98 (летрозол)	Тамоксифен (2 года), далее – летрозол (3 года) в сравнении с летрозолом (2 года) и затем – тамоксифеном (3 года)
Переключающаяся (Switching) эндокринотерапия	IES (экземестан) ITA (анастрозол) ABCSG8/ARNO 95 (анастрозол)	2–3 года – тамоксифен, затем – ингибиторы ароматазы 2–3 года в сравнении с тамоксифеном (еще 2–3 года, до 5 лет)
Продолженная (Extended) эндокринотерапия	MA 17 (летрозол) ABCSG 6a (анастрозол)	После 5 лет тамоксифена – ингибиторы ароматазы (2–3 года) в сравнении с плацебо (2–3 года)

В соответствии с мировыми стандартами лечения РМЖ [4, 5] раннее назначение ингибиторов ароматазы (upfront) представляет собой наилучший способ предотвращения рецидива заболевания в первые 5 лет.

У пациенток, уже получавших тамоксифен в течение 2–3 лет, переход на ингибиторы ароматазы (экземестан, анастрозол) эффективнее продолжения лечения тамоксифеном на протяжении периода до 5 лет. При гормонотерапии в течение 2–3 лет ингибиторами ароматазы (летрозол, анастрозол) после 5-летнего лечения тамоксифеном отдаленные результаты лучше, чем в случае прекращения гормонального лечения. Эффективность разных ингибиторов ароматазы в условиях клинического испытания не сравнивали, поэтому решение о назначении какого-то конкретного препарата должно основываться на его относительной эффективности и данных о токсичности, а также на результатах клинических испытаний каждого препарата и длительности сроков наблюдения за больными.

Ингибиторы ароматазы III поколения являются сейчас неотъемлемой частью гормонотерапии женщин в постменопаузе с эндокриночувствительным РМЖ. Недавние результаты клинических исследований показывают их преимущество перед тамоксифеном. Однако оптимальные терапевтические стратегии адъювантного применения ингибиторов ароматазы пока не определены, особенно при «последовательной» эндокринотерапии и продолжительности лечения свыше 5 лет.

*Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)*

#### ADJUVANT HORMONAL THERAPY FOR BREAST CANCER

*Professor V. Semiglazov, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; V. Semiglazov, MD; G. Dashyan, Candidate of Medical Sciences; R. Paltuyev, Candidate of Medical Sciences; P. Krivorotko, Candidate of Medical Sciences; V. Ivanov, Candidate of Medical Sciences; N. Barash, Candidate of Medical Sciences; V. Kolarkova, T. Tabagua, I. Nikitina, I. Grechukhina, K. Penkov, A. Bessonov*

*N.N. Petrov Oncology Research Institute, Ministry of Health and Social Development, Saint-Petersburg*

*The paper discusses the results of adjuvant use of antiestrogens (tamoxifen) and aromatase inhibitors (anastrozol, letrozol, exemestan) in breast cancer after completion of surgical treatment.*

**Key words:** breast cancer, adjuvant endocrine therapy.

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА



Профессор Рой Альтман (слева) и профессор Лев Денисов у стенда компании Ферросан А/С (Дания)



«Круглый стол» в Посольстве Королевства Дания в Москве

26 октября 2010 г. в посольстве Королевства Дания в Российской Федерации состоялось значимое для российской медицины событие. Компания Ферросан Интернейшнл А/С (Дания) собрала за «круглым столом» представителей различных областей медицины из разных стран мира для обсуждения вечно живой для врачей темы: «Актуальные вопросы и современные тенденции в терапии болевого синдрома». Обсуждалось также появление на рынке России нового лекарственного средства для лечения дегенеративных заболеваний суставов — препарата Зинаксин (на основе экстрактов имбиря). В ходе работы «круглого стола» состоялся обмен международным опытом, накопленным у пациентов с болевым синдромом, в том числе с применением препарата Зинаксин. В обсуждении участвовали приехавшие в Россию основатель школы ревматологии, один из ведущих в мире ревматологов профессор Рой Альтман (США), и профессор в области семейной медицины Ларс Линдмарк (Швеция).

С вступительным словом к собравшимся обратился господин Йенс Томсен, министр-советник по торгово-экономическим отношениям посольства Королевства Дания. Открывая заседание, участников «круглого стола» приветствовал Генеральный директор представительства компании Ферросан в России господин Р. Камалов.

Модератором мероприятия выступила профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней I МГМУ им. И.М. Сеченова Е. Ших. Представив участников «круглого стола», Евгения Валерьевна обрисовала общую ситуацию, касающуюся распространенности болевого синдрома, и в том числе хронической боли, при лечении которой особенно важен подбор препаратов для длительного курса терапии. Свой вопрос о месте натуральных противовоспалительных препаратов в терапии болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом она адресовала профессору Рою Альтману.

Р. Альтман, руководивший клиническим испытанием эффективности и безопасности препарата Зинаксин на базе института Джона Хопкинса (Флорида, США), от-

метил широкое распространение остеоартроза как во всем мире, так и в США, подчеркнув, что такие средства, как Зинаксин, становятся важным дополнением к мультимодальной терапии остеоартроза. В результате рандомизированного параллельного плацебоконтролируемого исследования, в котором участвовали 250 пациентов с остеоартрозом коленного сустава, доказаны высокая клиническая эффективность и безопасность препарата Зинаксин при применении в течение 6 нед. Р. Альтман порекомендовал практическим врачам использовать препарат Зинаксин в комплексной терапии пациентов с остеоартрозом на протяжении длительного времени (возможно, до 6 мес и даже до 1 года) как эффективное и безопасное средство, не вызывающее побочных эффектов, присущих нестероидным противовоспалительным препаратам.

Важными показателями любого лекарственного средства являются его фармакологические особенности и высокая биодоступность, отметила Е. Ших и попросила профессора Л. Линдмарка остановиться на показателях биодоступности препарата Зинаксин. При его производстве, подчеркнул Л. Линдмарк, используется уникальная технология Липокап, гарантирующая высокую биодоступность препарата и сохранность активных компонентов. Данная технология позволяет заключить активные компоненты экстрактов имбиря в мельчайшие липосомальные микрокапсулы диаметром не более 10 нм. Стенки микрокапсулы устроены таким образом, что внутрь обращены липофильные участки молекул, а наружу — гидрофильные, обладающие повышенным сродством к стенке тонкой кишки. При контакте с энтероцитом микрокапсула легко проникает сквозь его мембрану, обеспечивая транспорт активного вещества в кровь.

Академик РАМН В. Насонова, основатель российской школы ревматологии, отметила безопасный профиль и отсутствие побочных эффектов препарата Зинаксин. Л. Линдмарк добавил, что при изучении безопасности экстракта имбиря было доказано его положительное влияние как на сердечно-сосудистую систему, так и на желудоч-

но-кишечный тракт. Кроме того, опубликованы данные о применении экстракта имбиря у беременных (с целью купирования тошноты в первом триместре), что еще раз свидетельствует о его безопасности.

О результатах проведенного на кафедре терапии МГМСУ исследования сообщил профессор В. Дроздов. Он отметил высокую эффективность препарата Зинаксин у пациентов с остеоартрозом и гастропатией. Все больные переносили препарат хорошо. Входящий в состав Зинаксина экстракт имбиря положительно влияет на выработку «полезных» простагландинов, защищающих слизистую оболочку, что сравнимо с действием ингибиторов протонной помпы. Выступавший дал свои рекомендации по использованию препарата Зинаксин для лечения хронической боли у пациентов с дегенеративными заболеваниями суставов и при отягощенном анамнезе со стороны желудочно-кишечного тракта.

Участвовавший в дискуссии руководитель лаборатории клинических исследований и международных отношений НИИ ревматологии РАМН профессор Л. Денисов представил опыт применения Зинаксина у пациентов с остеоартрозом по итогам сравнительного, контролируемого исследования с диклофенаком, который признан золотым стандартом в лечении таких больных. Курс лечения Зинаксином составил более 3 мес (в некоторых случаях — до 6 мес). Был отмечен сопоставимый эффект Зинаксина и диклофенака, а иногда эффект Зинаксина даже преобладал. Его эффективность также была подтверждена данными УЗИ; побочные проявления оказались незначительными и не требовали отмены препарата.

Модератор «круглого стола» Е. Ших отметила, что сочетание в препарате Зинаксин высокой эффективности и безопасности открывает широкие перспективы для его использования и в других областях медицины, например в неврологии, спортивной медицине, хирургии, травматологии. Профессор О. Воробьева (I МГМУ им. И.М. Сеченова) подчеркнула важность безопасного профиля лекарственных средств при длительной терапии пациентов с хронической неспецифической болью в спине и для увеличения периода ремиссии и порекомендовала использовать Зинаксин у таких больных.

Большой интерес вызвало у участников «круглого стола» выступление профессора Е. Ачкасова (I МГМУ им. И.М. Сеченова), председателя комиссии по охране здоровья Общественной палаты РФ, который отметил важность появления подобных натуральных средств на фармацевтическом рынке России с широкой перспективой их использования как у пациентов с дегенеративными заболеваниями суставов, так и у профессиональных спортсменов для быстрого возвращения их в спорт после полученных травм.

Подводя итоги работы «круглого стола», профессор Е. Ших еще раз подчеркнула, что появление эффективных и безопасных средств, позволяющих использовать их в виде длительных курсов, значительно облегчает задачу врача.

## СОСТОЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ФНО $\alpha$ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Т. Данилова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**М. Пачкунова**,  
Ярославская государственная медицинская академия  
**E-mail:** pachkunova@mail.ru

*Использование в лечении больных ревматоидным артритом низких доз преднизолона в сочетании с диклофенаком характеризуется более выраженной противовоспалительной активностью, чем монотерапия диклофенаком; статистически значимое клиническое улучшение сопровождается достоверным снижением уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивного белка, СОЭ, а также повышением содержания гемоглобина и относительного содержания CD19+ крови.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, преднизолон, диклофенак, лимфоцитарные рецепторы CD+, фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани, основным клиническим проявлением которого является хронический симметричный деструктивный полиартрит [5]. РА занимает одно из ведущих мест среди ревматических болезней, а по тяжести клинической картины и последствиям превосходит другие виды артрита. За последние годы достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза РА, а также разработке современных средств диагностики и лечения данного заболевания. Однако, несмотря на большие успехи в области фармакотерапии воспалительных заболеваний, глюкокортикостероиды (ГКС) остаются самыми мощными из противовоспалительных лекарственных средств, применяемых при данном заболевании. В некоторых случаях ГКС замедляют прогрессирование деструкции суставов при РА [2, 9–11].

Молекулярный механизм действия ГКС реализуется путем регуляции экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также в негеномных эффектах. ГКС индуцируют синтез липокортина и тормозят синтез провоспалительных простагландинов и лейкотриенов, подавляют транскрипцию генов металлопротеиназы, стабилизируют лизосомальные и клеточные мембраны [3]. Они подавляют синтез фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ)-1, 2, 6, интерферона- $\gamma$ , а также ингибируют функцию нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток, уменьшают миграцию клеток в зону воспаления, при этом уменьшается число циркулирующих в крови Т-лимфоцитов (в большей степени за счет Т-хелперов) и В-лимфоцитов, нарушается их кооперация, снижается антителообразование [7, 8].

По данным литературы, терапия ГКС уменьшает содержание ФНО $\alpha$  и ИЛ1 в сыворотке крови больных РА