

Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного
образования,
Санкт-Петербург

НОВЫЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА (ПРОТИВОРВОТНЫЕ, БИСФОСФОНАТЫ, КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ)

М.М. Константинова

Наряду с традиционными методами противоопухолевого лечения в клинической онкологии все более прочные позиции занимает поддерживающая терапия, позволяющая не только предупредить или уменьшить проявления нежелательных побочных эффектов лекарственной и лучевой терапии, но и в значительной степени уменьшить степень проявления тяжелых осложнений, обусловленных распространенным опухолевым процессом и, тем самым, повысить качество жизни больных.

Наряду с традиционными методами противоопухолевого лечения в клинической онкологии все более прочные позиции занимает поддерживающая терапия, позволяющая не только предупредить или уменьшить проявления нежелательных побочных эффектов лекарственной и лучевой терапии, но и в значительной степени уменьшить степень проявления тяжелых осложнений, обусловленных распространенным опухолевым процессом и, тем самым, повысить качество жизни больных.

Лекарственные средства, используемые для купирования индуцируемой химиотерапией и лучевой терапией тошноты и рвоты

I. Антагонисты рецепторов серотонина (5-HT₃):

Индуцированные химиотерапией тошнота и рвота многими больными воспринимаются как наиболее тяжелые побочные реакции цитостатического лечения. Неконтролируемые тошнота и рвота не только ухудшают качество жизни больных, вызывая тяжелый физиологический и психологический дискомфорт, но и приводят к серьезным последствиям, как для больного, так и для медицинского персонала.

Целью адекватного антиэметического лечения тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией или лучевой терапией, является:

- предупреждение развития и купирование острой тошноты и рвоты,
- предупреждение развития и купирование отсроченной тошноты и рвоты,
- предупреждение формирования рефлекторной предварительной рвоты.

Патогенез индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты сложен и до настоящего времени окончательно не установлен. Известно, рвотный рефлекс вызывается посредством возбуждения рвотного центра сигналами, которые поступают из хеморецептортриггерной зоны, расположенной в стволе головного мозга, хромоаффинной ткани желудочно-кишечного тракта и кортикальных центров. Передача нервных импульсов осуществляется нейротрансмиттерами – допамином, серотином, гистамином, норадреналином, нейрокинином и другими субстанциями, которые, взаимодействуя с соответствующими рецепторами и реализуют рвотный рефлекс.

Препараты, используемые для профилактики и купирования индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты, относятся к различным фармакологическим группам (табл. 1).

Таблица 1

Препараты, используемые для профилактики и купирования индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты

| Трансмиссер передачи нервных импульсов | Фармакологическая группа | Лекарственные препараты |
|--|---|--|
| Дофамин | Антагонисты рецепторов дофамина (D ₂): | |
| | Фенотиазины Бутерофеноны Замещенные бензамиды | Прохлорперазин, тиэтилперазин, этаперазин, хлорпромазин Галоперидол, дроперидол Метоклопрамид, домперидон |
| Серотонин | Антагонисты рецепторов серотонина (5-НТ ₃): | |
| | Трописетрон (Navoban) Гранисетрон (Kitril) Ондансетрон (Zofran) | |
| Субстанция Р (нейропептид) | Антагонисты рецепторов нейрокина (NK-1) | |
| | L-754,030 CJ-11,974 МК-0869 | |
| Гистамин | Антигистаминные препараты | |
| Норадреналин и другие субстанции | Прочие препараты | |

В настоящее время очевидно, что механизм возникновения индуцированной химиотерапией острой, отсроченной и рефлекторной, предупреждающей тошноты и рвоты различен.

Предполагают, что ведущая роль в качестве медиатора рвотного рефлекса при возникновении острой тошноты и рвоты принадлежит серотонину. В результате проведения цитостатической химиотерапии происходит высвобождение серотонина (5-гидрокситриптамина, или 5-НТ) из поврежденных энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [8]. Серотонин взаимодействует с 5-НТ₃ рецепторами афферентных нейронов блуждающего нерва и ЦНС, что приводит к возбуждению рвотного центра.

Синтезированы несколько лекарственных средств, антагонистов рецепторов серотонина третьего типа (5-НТ₃ рецепторов), обладающих способностью связываться с 5-НТ₃ рецепторами. К представителям этой группы лекарственных средств относят трописетрон, ондансетрон, гранисетрон, которые выпускаются в лекарственных формах для инъекций и приема внутрь, а ондансетрон и в суппозиториях, и не нашедший широкого применения – доласетрон.

Однако между этими препаратами существуют определенные различия в отношении избирательности их действия и способности купировать острую и отсроченную тошноту и рвоту, вызванную проведением цитостатической терапии (химиотерапии и лучевой терапии).

Сравнительные исследования показали, что гранисетрон превосходит ондансетрон и трописетрон

по степени антагонизма в отношении 5-НТ₃ рецепторов, обладает большей селективностью и взаимодействует с 5-НТ₃ рецепторами, в то время как ондансетрон и трописетрон обладают сродством и к другим рецепторам, включая 5-НТ_{1a}, 5-НТ_{1b}, 5-НТ_{1c}, 5-НТ₂, α₁, α₂ и β адренергическими, допаминовыми D₂, μ-опиоидными или бензодиазепиновыми, κ- и δ-рецепторам [2, 3, 4, 6, 9, 11, 15]. Обладая высоким сродством к 5-НТ₃ рецепторам энтерохромаффинных клеток, гранисетрон, в отличие от ондансетрона, способен блокировать высвобождение серотонина еще до его поступления в кровотоки [5, 12].

В клинических исследованиях установлено, что при условии применения в разных суточных дозах и режимах: трописетрон в дозе 5 мг/сут, гранисетрон – 2–3 мг/сут и ондансетрон – 32 мг/сут обладают сравнимой антиэметической активностью. При использовании препаратов в указанных суточных дозах лечебный эффект достигается в 80–90% наблюдений при умеренноэметогенной и в 49–72% наблюдений при высокоэметогенной химиотерапии цисплатином [13]. Однако в рандомизированных исследованиях, проведенных с использованием двойного слепого метода, между препаратами установлены различия в способности купировать острую и отсроченную рвоту. Эти различия оказались более отчетливы между гранисетроном и ондансетроном, чем при сопоставлении гранисетрона с трописетроном. При назначении гранисетрона купирование рвоты, обусловленной введением цисплатина в дозе >50 мг/м², было достигнуто в 64% наблюдений по сравне-

нию с 49% при терапии ондансетроном. Причем, гранисетрон эффективен у больных, не ответивших на терапию ондансетроном.

Показания к назначению:

– предупреждение развития и/или купирование острой и отсроченной тошноты и рвоты, обусловленной цитотоксической терапией (при использовании высокоэметогенных цитостатиков у взрослых и детей, лучевой терапии);

– отсутствие эффекта антиэметиков других фармакологических групп при использовании цитостатиков средней или низкой эметогенности, лучевой терапии.

Достоинством ингибиторов 5-НТ₃ рецепторов является отсутствие экстрапирамидных расстройств и влияния на функцию сердечно-сосудистой системы, печени и почек, что позволяет их использовать у больных с сопутствующей терапевтической патологией.

Возможные нежелательные эффекты. Головная боль, головокружение, слабость, боли в животе, поносы.

Противопоказания – гиперчувствительность к антагонистам 5-НТ₃ рецепторов.

Рекомендуемая доза и режим введения:

трописетрон:

– у взрослых в дозе 5 мг/сут, однократно, в день введения цитостатиков – внутривенно; в последующие дни – 5 мг/сут, однократно, внутрь;

– у детей – в день введения цитостатиков – 0,2 мг/кг (максимально 5 мг) однократно, внутривенно; в последующие дни 0,2 мг/кг (максимально 5 мг), однократно, внутрь;

гранисетрон:

– у взрослых в дозе 3 мг/сут, однократно, в день введения цитостатиков – внутривенно; в последующие дни – 3 мг/сут, однократно, внутрь;

ондансетрон:

– у взрослых в дозе 24–32 мг/сут (с разделением на три введения), в день введения цитостатиков – внутривенно; в последующие дни – 24–32 мг/сут (с разделением на три введения), внутрь.

К сожалению, контроль за индуцированной тошнотой и рвотой при использовании антагонистов 5-НТ₃ рецепторов достигается далеко не у всех больных. В этих клинических ситуациях, при недостаточном эффекте ингибиторов 5-НТ₃ рецепторов рекомендуется комбинация ингибиторов 5-НТ₃ рецепторов с **кортикостероидами** (дексаметазон в дозе 4–8 мг/сут, внутрь) и/или **метоклопрамидом**.

Новые перспективы преодоления рефрактерности к антагонистам 5-НТ₃ рецепторов, открывают опубликованные данные о совместном применении антагонистов 5-НТ₃ рецепторов, дексаметазона и соединений из нового класса лекарственных

средств – антагонистов рецепторов нейрокина-1 (NK-1), участвующих в механизмах возникновения рвоты.

II. Антагонисты рецепторов нейрокина-1 (NK-1 рецепторов)

Гипотеза о различиях в механизмах развития острой и отсроченной тошноты и рвоты в настоящее время находит подтверждение. Предполагают, что основная роль в качестве медиатора рвотного рефлекса при возникновении отсроченной тошноты и рвоты принадлежит нейропептиду – субстанции P, который взаимодействует со специфическими нейрокининовыми рецепторами (NK-1).

Исследование антагонистов рецепторов NK-1: L-754.030; CJ-11.974; МК-0869 у больных, подвергавшихся высокоэметогенной терапии цисплатином в дозе >70 мг/м² позволило установить, что комбинация ондансетрона и дексаметазона более эффективна в отношении контроля острой тошноты и рвоты, в то время как в профилактике отсроченной тошноты и рвоты лучшие результаты достигнуты при применении комбинации антагонистов NK-1 рецепторов с высокими дозами кортикостероидов. Кроме того, комбинация ондансетрона, кортикостероидов и антагониста NK-1 рецепторов, используемых в различных суточных дозах, оказалась более эффективной по сравнению с использованием комбинации первых двух из упомянутых препаратов в отношении предупреждения тошноты и рвоты при проведении многократных курсов химиотерапии [16]. Интересно сообщение в отношении профилактики отсроченных рвот цизапридом (Coordinax, Peristil, Periperide, Cisapro, Cisap) – препаратом, повышающим тонус и двигательную активность желудочно-кишечного тракта, который является антагонистом 5-НТ₄ рецепторов и используется в дозе 10 мг, 3 раза в день, внутрь, во 2, 3-й и 4-й день от начала химиотерапии при недостаточном контроле за острой и отсроченной тошнотой и рвотой.

Бисфосфонаты

У больных злокачественными опухолями с метастазами в кости высок риск развития осложнений, не только существенно ограничивающих подвижность пациентов, но и доставляющих большие страдания. Комплексное лечение таких осложнений, как болевой синдром, патологические переломы, компрессия костного мозга, гиперкальциемия включает использование лекарственного, лучевого и хирургического методов терапии, позволяющих значительно улучшить качество жизни больных. Современная стратегия лекарственной терапии этого контингента больных предусматривает применение бисфосфонатов, ингибирующих

резорбцию кости и прогрессию костных метастазов и тем самым снижающих риск развития осложнений, обусловленных метастатическим поражением костей. Бисфосфонаты также используются для лечения гиперкальциемии.

Изучение молекулярной биологии опухолей позволило уточнить механизм развития костных метастазов при солидных опухолях и множественной миеломе. Установлено, что опухолевые клетки продуцируют множество факторов, включая белок, ассоциированный с паратиреоидным гормоном (сходный с паратиреоидным гормоном). Этот белок, прямо или косвенно, активизирует остеокласты к резорбции кости. При этом происходит высвобождение многих цитокинов и факторов роста, включая интерлейкин-6, трансформирующий фактор роста β и другие, которые, в свою очередь, не только привлекают опухолевые клетки в костную ткань, но и стимулируют их рост и пролиферацию. Таким образом, замыкается круг патологической деструкции кости.

Все бисфосфонаты характеризуются наличием бисфосфоновой структуры, обеспечивающей активное связывание с костным матриксом, и боковой цепи, определяющей особенности механизма действия, спектр лечебных и побочных эффектов. Первое поколение бисфосфонатов, *не содержащих атома азота* – этидронат, клондронат и тилудронат, вошли в клиническую практику около тридцати лет назад. В сравнении с ними бисфосфонаты, содержащие в молекуле *один атом азота* – памидронат, алендронат и ибандронат, обладают большей потенцией в ингибировании костной резорбции. Гетероциклические, азотсодержащие бисфосфонаты (резидронат) продемонстрировали дальнейшее повышение своей потенции и терапевтического эффекта. Золендроновая кислота, гетероциклический, азотсодержащий бисфосфонат с имидазольным кольцом в боковой цепочке, содержит *два атома азота*. Несмотря на различия в молекулярном строении, особенно между клондронатом и содержащими азот бисфосфонатами, предполагают, что процесс ингибирования костной резорбции у всех бисфосфонатов схож.

Механизм действия бисфосфонатов

Хотя механизм действия бисфосфонатов окончательно не установлен, завершённые исследования подтверждают гипотезу, что бисфосфонаты ингибируют резорбцию кости в первую очередь посредством селективного воздействия на остеокласты.

Бисфосфонаты:

- проникают в костную ткань и взаимодействуют с кристаллами гидроксиапатита,
- концентрируются вокруг остеокластов, создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции,

- захватываются остеокластами и нарушают формирование цитоскелета, необходимого для прикрепления остеокласта к костной ткани,

- снижают секрецию лизосомальных ферментов остеокластами,

- увеличивают апоптоз остеокластов, что подтверждается появлением особых изменений в клетке и структуре ядра,

- одновременно отмечается потеря клетками-предшественниками остеокластов способности дифференцировки и созревания, что приводит к уменьшению числа остеокластов,

- подавляют передачу межклеточных сигналов и процессов передачи сигналов,

- ингибируют миграцию остеокластов,

- ингибируют адгезию опухолевых клеток,

- воздействуют на остеобласты и макрофаги в зоне костной резорбции, ингибируя синтез остеокластстимулирующих факторов,

- индуцируют апоптоз в клетках миеломы человека.

Бисфосфонаты, аналоги пирофосфата, используются в качестве средств терапии при злокачественных опухолях с метастазами в кости остеобластического и остеолитического типов.

Памидронат, представитель второго поколения бисфосфонатов, является эффективным средством терапии больных множественной миеломой и раком молочной железы с метастазами в кости, т.е. опухолями, характеризующимися развитием, прежде всего, остеолитических метастазов. Однако в клиническом исследовании III фазы у больных раком предстательной железы с болевым синдромом, обусловленным метастазами в кости, не выявлено снижения частоты развития осложнений со стороны скелета при использовании памидроната в дозе 90 мг/сут в сравнении с контрольной группой пациентов, получавших плацебо. В другом плацебо контролируемом клиническом исследовании III фазы у больных раком предстательной железы с метастазами в кости, получающих гормонотерапию в случае использования **клондроната** в дозе 2080 мг/сут внутрь, отмечена тенденция к увеличению времени до появления новых, симптомных метастазов в кости ($p=0,08$). Однако при длительном приеме препаратов возрастает частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, что ограничивает широкое использование этих бисфосфонатов. Надежды на улучшение результатов лечения больных с метастазами в кости связаны с разработкой новых парентеральных и пероральных форм бисфосфонатов.

Золендроновая кислота, золендронат – гетероциклический бисфосфонат третьего поколения, содержит в имидазольном кольце боковой цепочки

два атома азота, расположенные в противоположных позициях. С особенностями молекулярного строения связывают более высокий потенциал золедроновой кислоты. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлена способность препарата ингибировать рост клеток эндотелия, с чем связывают возможный антиангиогенный эффект [4,14]. В клинических исследованиях III фазы у больных множественной миеломой или раком молочной железы с метастазами в кости золедроновая кислота в дозе 4 мг, в виде внутривенной инфузии, была столь же эффективна в отношении снижения частоты костных осложнений, как и инфузия памидроната в дозе 90 мг [10]. В клинических исследованиях лечение золедроновой кислотой прекращалось только в случае повышения уровня креатинина в сыворотке крови > 10% от исходного уровня, при этом длительность терапии у больных раком предстательной железы, раком молочной железы и множественной миеломы составила 24 мес, других опухолях – 21 мес.

Показания к использованию:

– профилактика осложнений со стороны костной системы (патологические переломы, компрессия спинного мозга, облучение или хирургические манипуляции на костях),

– гиперкальциемия, у больных злокачественными опухолями с метастазами в кости.

Противопоказания – беременность, реакция гиперчувствительности к бисфосфонатам.

Рекомендуемая доза и режим введения.

Золедроновая кислота: максимальная однократная доза 4 мг, в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 15 мин, каждые 3–4 нед.

В период терапии золедроновой кислотой пациентам следует дополнительно рекомендовать прием препаратов кальция в дозе 500 мг/сут и витамина D в дозе 400 IU/сут.

До начала терапии необходимо выполнить исследование уровня креатинина в сыворотке крови, поскольку лечение золедроновой кислотой не проводится у больных с почечной недостаточностью.

Примечание:

В клинических исследованиях к случаям почечной недостаточности относят:

- больных с нормальным уровнем креатинина до начала терапии, но с его увеличением до 0,5 мг/дл во время терапии;

- больных с повышенным уровнем креатинина к моменту начала терапии (увеличение до 1,0 мг/дл).

Возможные нежелательные явления: лихорадка, тошнота, запоры, одышка, гипокальциемия.

Гиперкальциемия – повышение уровня кальция (белок – скорригированного) выше нормального

уровня, составляющего 2,1–2,7 ммоль/л, наиболее серьезное из угрожающих жизни больного метаболических осложнений, которое регистрируется в 40% наблюдений. Основная причина гиперкальциемии при злокачественных опухолях – резорбция кости, в результате чего уровень кальция в сыворотке крови возрастает и почки не справляются с его экскрецией. Своевременный диагноз и раннее начало терапии бисфосфонатами с использованием гидратации для повышения клиренса выделения кальция почками дает эффект уже в первые дни терапии. Цель терапии – улучшение качества жизни, улучшение психологического и физического состояния, укорочения времени госпитализации, сохранение и продление жизни.

Ибондронат (ибандоновая кислота) – азотсодержащий бисфосфонат третьего поколения. Выпускается в двух лекарственных формах – для приема внутрь и для внутривенного введения. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что по активности ибондронат превосходит клондронат и памидронат. В исследованиях III фазы установлено, что ибондронат в низких дозах обладает высокой антирезорбтивной активностью и снижает уровень кальция в сыворотке крови за счет подавления костной резорбции, увеличивает костную массу, не подавляет минерализации кости. Внутривенное введение ибондроната в дозе 4 мг у больных с гиперкальциемией позволяет быстро снизить уровень кальция в сыворотке крови до нормальных значений в 75% наблюдений, при назначении препарата в дозе 6 мг – в 82%.

Показания:

– лечение гуморальной гиперкальциемии у больных со злокачественными новообразованиями с повышенным уровнем ПТГсП (протеином, связанным с паратгормоном, продуцируемым клетками опухоли – при почечно-клеточном раке, бронхогенном раке).

Рекомендуемая доза и режим введения.

При лечении гиперкальциемии у больных со злокачественными опухолями доза ибондроната выбирается в соответствии с исходным уровнем кальция в сыворотке крови.

Ибондронат. Выраженная гиперкальциемия (исходная концентрация кальция с поправкой на сывороточный альбумин >3,0 ммоль/л или >12 мг%) вне зависимости от типа опухоли – 4 мг, однократно, в виде 2-часовой инфузии.

Умеренная гиперкальциемия (исходная концентрация кальция с поправкой на сывороточный альбумин в сыворотке менее 3 ммоль/л или менее 12 мг%) – 2 мг ибондроната однократно.

Преимущество препарата – в возможности индивидуального подбора дозы, что обеспечивает

долговременный эффект (нормализацию уровня кальция в сыворотке крови и предотвращение рецидива гиперкальциемии на несколько недель). Как правило, больные с остеолитическими осложнениями нуждаются в более низких дозах, чем больные с гуморальным типом гиперкальциемии.

Примечание.

– Сывороточный уровень кальция (ммоль/л) с поправкой на альбумин = сывороточный кальций (ммоль/л) – $[0,02 \times \text{альбумин (г/л)}] + 0,8$.

– Сывороточный уровень кальция (мг%) с поправкой на альбумин = сывороточный кальций (мг%) + $0,8 \times [4 - \text{альбумин (г\%)}]$.

Для перевода показателей сывороточного кальция с поправкой на альбумин, выраженных в ммоль/л в мг%, необходимо умножить показатель (в ммоль/л) на 4.

Возможные нежелательные явления: лихорадка, тошнота, запоры, одышка, гипокальциемия.

Колонистимулирующие факторы и эритропоэтины

Глубокая нейтропения – один из факторов, не только препятствующих проведению химиотерапии, но и угрожающих жизни больного. Развитие нейтропении ведет к снижению интенсивности химиотерапии (увеличению интервалов между циклами и снижению доз цитостатиков), увеличению риска тяжелых инфекций у онкологических и гематологических больных и, как следствие, снижению эффективности терапии и качества жизни больных. Наиболее тяжелым проявлением нейтропении является *фебрильная нейтропения (нейтропеническая лихорадка)*, определяемая как снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000 в 1 мкл в сочетании с повышением температуры тела выше 38°C , однократно или выше 38°C , двукратно, с интервалом в один час.

Факторы риска фебрильной нейтропении:

– рецидивирующая фебрильная нейтропения в анамнезе при проведении химиотерапии такой же или меньшей интенсивности;

– уже имеющаяся нейтропения, обусловленная основным заболеванием;

– массивная предшествующая химиотерапия;

– лучевая терапия на область таза и другие костные структуры с большим объемом костного мозга в анамнезе;

– состояния, увеличивающие риск развития тяжелых инфекций (тяжелое общее состояние, распространенный опухолевый процесс, снижение иммунного статуса, открытые раны и тканевые инфекции в активной стадии);

– нейтропенические осложнения в анамнезе;

– другие факторы и особенности клинической ситуации.

Колонистимулирующие факторы (КСФ)

Регуляция процессов пролиферации, дифференцировки и функции гематopoэтических клеток осуществляется при участии колонистимулирующих факторов и эритропоэтинов – представителей семейства цитокинов. Некоторые из этих факторов оказывают свое действие на широкий круг клеток, другие – только на определенные клеточные линии. В настоящее время установлено более двадцати цитокинов, многие из них прошли клинические испытания. Три из них – гранулоцитарный колонистимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор и эритропоэтин – разрешены для клинического использования.

Показания для назначения колонистимулирующих факторов при стандартных дозах химиотерапии были разработаны в 1994 г. Указаны профилактическое назначение и назначение с терапевтической целью, а при высокодозной химиотерапии – использование препаратов при трансплантации костного мозга. В 1996 г. они были адаптированы [1]. Позднее аналогичные рекомендации для использования КСФ были опубликованы группой экспертов EORTC.

Показания для использования КСФ:

– высокая ($>40\%$) вероятность развития фебрильной нейтропении после назначения химиотерапии у больных, ранее не получавших химиотерапии;

– наличие в анамнезе фебрильной нейтропении, развившейся при проведении предыдущих циклов химиотерапии; в случаях, когда редукция доз цитостатиков нежелательна, поскольку необходимо соблюдение определенной интенсивности доз цитостатической терапии;

– мобилизация периферических стволовых клеток с целью последующей пересадки;

– использование сублетальных доз цитостатиков с помощью технологии аутологичной трансплантации костного мозга;

– острая миелоидная лейкемия у пожилых больных после индукционной химиотерапии;

– высокий риск развития фебрильной нейтропении у пациентов с изменениями или сопутствующей патологией костного мозга, получающих химиотерапию в стандартных режимах, как правило, не сопровождающихся развитием миелосупрессии.

В настоящее время в клинической практике наиболее широко используются два Г-КСФ – филграстим и ленограстим, отличающиеся молекулярным строением [17].

Филграстим – рекомбинантный Г-КСФ, высокоочищенный негликолизированный белок из 175 аминокислот, вырабатываемый генно-инженер-

Таблица 2
Стимуляторы гемопоэза

| Стимуляторы гемопоэза | | |
|---|---|---|
| гранулоцитопоэза | эритропоэза | тромбоцитопоэза |
| Фактор стволовых клеток (SCF, C-Kit) Интерлейкин-1 Интерлейкин-3 Интерлейкин-6 Интерлейкин-11 Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМФ-КСФ)* Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)** Макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ)*** | Эритропоэтины: эпоэтин-бета эпоэтин-альфа дарбепоэтин | Фактор роста и развития мегакариоцитов (М-CDF) – тромбопоэтин |
| ГМ-КСФ*: сарграмостин (иммунекс) молгомостил (лейкомакс) | | |
| Г-КСФ**: филграстим (нейпоген) пегфлиграстим (неуласта) ленограстим (граноцит) | | |

ным методом рекомбинантным штаммом *E. coli*, идентичен Г-КСФ человека, селективно стимулирует пролиферацию нейтрофилов. Используется для уменьшения продолжительности нейтропении и инцидентов фебрильной нейтропении у больных, получающих цитостатики, редукции и уменьшения длительности нейтропении у больных, подвергшихся миелоаблативной терапии, после пересадки костного мозга, для мобилизации периферических клеток у пациентов и доноров. **Ленограстим** – рекомбинантный Г-КСФ, высокоочищенный, гликолизированный белок из 174 аминокислот, вырабатываемый генно-инженерным методом в клетках яичников китайского хомячка, идентичен Г-КСФ человека.

Механизм действия

Связывание со специфическими рецепторами, расположенными на всех клетках гранулоцитарного ряда, всех стадий созревания, но отсутствующие на клетках эритроидного и мегакариоцитарного ряда. Г-КСФ вызывают быстрое дозозависимое увеличение числа нейтрофилов в циркулирующей крови за счет:

- укорочения времени созревания нейтрофилов,
- увеличения числа делений клеток-предшественниц гранулопоэза,
- ускорения выхода нейтрофилов в периферическую кровь,
- усиливает функции зрелых нейтрофилов:
 - хемотаксис и фагоцитоз,
 - проникновение в ткани.

Действует значительно быстрее других факторов роста – ГМФ и интерлейкина-3.

Доза и режим применения:

Филграстим:

300 мкг (для больных с массой тела до 60 кг),
480 мкг (для больных с массой тела более 60 кг, подкожно внутривенно).

Цитотоксическая нейтропения – 5 мкг/кг / сут, подкожно или внутривенно, ежедневно, начиная через 24–48 ч после окончания цикла химиотерапии и до достижения абсолютного числа нейтрофилов >1000 в 1 мкл, что должно быть зафиксировано тремя последовательными анализами, но обычно не более 8–10 дней.

Пересадка костного мозга – 10 мкг/кг/сут, подкожно или внутривенно, ежедневно, со дня инфузии костного мозга до достижения абсолютного числа нейтрофилов > 1000 в 1 мкл, что должно быть зафиксировано тремя последовательными анализами. При абсолютном числе нейтрофилов >1000 в 1 мкл в течение 3 дней подряд следует уменьшить дозу до 5 мкг/кг/сут.

Мобилизация клеток-предшественниц периферической крови – 10 мкг/кг/сут, в течение 6 дней. Время сбора клеток-предшественниц периферической крови в разных учреждениях варьирует.

Тяжелая хроническая нейтропения (идиопатическая, циклическая, врожденная). При врожденной – 12 мкг/кг/сут, подкожно, ежедневно (или реже) с целью поддержания абсолютного числа нейтрофилов на уровне >1500 в 1 мкл. При длительной терапии дозу корректируют для поддержания нужного абсолютного числа нейтрофилов. При циклической и идиопатической – 5 мкг/кг/сут подкожно, до прохождения абсолютного числа нейтрофилов через минимум и последующей нормализации абсолютного числа нейтрофилов.

Ленограстим:

150 мкг/м²/сут подкожно (внутривенно), один раз в сутки,

263 мкг/м²/сут подкожно (внутривенно), один раз в сутки.

Цитотоксическая нейтропения – 150 мкг/м²/сут, подкожно или внутривенно, ежедневно, начиная через 24–48 ч после окончания цикла химиотерапии и до достижения абсолютного числа нейтрофилов >1000 в 1 мкл, что должно быть зафиксировано тремя последовательными анализами, но обычно не более 8–10 дней.

Пересадка костного мозга – 150 мкг/м²/сут, подкожно или внутривенно, ежедневно, со дня инфузии костного мозга до достижения абсолютного числа нейтрофилов >1000 в 1 мкл, что должно быть зафиксировано тремя последовательными анализами. При абсолютном числе нейтрофилов >1000 в 1 мкл в течение 3 дней подряд следует уменьшить дозу до 5 мкг/кг/сут.

Мобилизация клеток-предшественниц периферической крови – 150 мкг/м²/сут в течение 6 дней. 10 мкг/кг без химиотерапии. Время сбора клеток-предшественниц периферической крови в разных учреждениях варьирует.

Пегфлиграстим – Г-КСФ пролонгированного действия, что позволяет назначать его однократно, при проведении каждого цикла химиотерапии, потенциально может использоваться у более значительного числа пациентов, поскольку обладает лучшей переносимостью.

Эритропоэтины. На протяжении заболевания и лечения у каждого четвертого больного со злокачественными опухолями развивается анемия. При постановке диагноза анемия регистрируется в 20–60% наблюдений, но при проведении цитостатической терапии ее частота возрастает, хотя время развития различно. У больных множественной миеломой, раком почки анемия может присутствовать уже при постановке диагноза, в то время как у больных раком яичников анемия обычно развивается после хирургического лечения и химиотерапии. Независимо от причины, уменьшение содержания гемоглобина существенно снижает качество жизни больных, а при некоторых опухолях (злокачественных лимфомах и лимфогранулематозе) является неблагоприятным прогностическим признаком и оказывает неблагоприятное влияние на результаты терапии (лучевую и химиотерапию). Чаще всего анемия наблюдается при гемобластозах, но может развиваться и у больных с солидными опухолями.

Инциденты анемии у больных с различными опухолями: колоректальный рак – 13%, рак молочной железы – 17%, рак яичников – 51%, рак легкого – 52%, неходжкинские лимфомы – 53%.

Клинические проявления анемии варьируют от утомляемости, слабости, сонливости до снижения умственных способностей, респираторных расстройств и сердечной недостаточности. Причины возникновения анемии у больных со злокачественными опухолями много, но предполагают, что основной механизм сходен с так называемой *анемией хронического заболевания*, для которой характерно:

- умеренное снижение продолжительности жизни эритроцитов,
- неспособность организма повысить эритропоэз и утилизировать железо, высвобождающееся из гибнущих эритроцитов.

Причины анемии:

- дефицит железа, фолиевой кислоты, витамина В₁₂,
- кровопотери и рвота, обусловленные заболеванием или лечением,
- гемолиз,
- инфекции,
- поражение костного мозга (инфильтрация опухолевыми клетками у больных множественной миеломой и злокачественными лимфомами низкой степени злокачественности или метастазы солидных опухолей в костный мозг),
- аутоиммунные процессы (усиление гемолиза и разрушение эритроцитов),
- проводимое лечение,
- почечная недостаточность.

При анемии на фоне онкологического заболевания наблюдается резистентность к эритропоэтину клеток-предшественниц эритроидного ряда, аномально сниженная почечная секреция эритропоэтина для данного уровня гемоглобина, а также нарушение метаболизма железа, которое ведет к функциональному дефициту железа. Важную роль в развитии анемии играют цитокины, угнетающие эритропоэз: интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и интерлейкин-6, интерферон- γ , интерферон- α , β , α -антитрипсин. Цитокины подавляют пролиферацию клеток-предшественников эритроидного ряда, блокируют продукцию эритропоэтина в перитубулярных фибробластах почек и неблагоприятно влияют на метаболизм железа за счет формирования ретикулоэндотелиального блока железа, т.е. нарушения фагоцитоза гибнущих эритроцитов ретикулоэндотелиальными клетками различных органов, и повторной утилизации различных фрагментов молекулы гемоглобина. В норме железо поступает в кровяное русло, захватывается трансферрином плазмы и переносится в костный мозг, где осуществляется синтез гемоглобина. При высокой концентрации цитокинов происходит задержка железа в ретикулоэндотелиальных клетках и, как следствие, снижение количества

железа, доступного для связывания с трансферрином. Помимо угнетения гемоглобинового звена, высокие концентрации цитокинов в сыворотке крови стимулируют дифференцировку мегакариоцитов, являющихся предшественниками тромбоцитов. Клинически это проявляется в повышении уровня лейкоцитов и тромбоцитов на фоне анемии и низкой концентрации железа в крови. Развитию анемии у онкологических больных способствует проводимое лечение. Большинство цитостатиков подавляет клетки-предшественницы гемопоэза в костном мозге, что ведет к развитию лейкопении и тромбоцитопении, анемии. Наиболее выраженный и продолжительный эффект угнетения гемопоэза имеют препараты платины – цисплатин и карбоплатин, непосредственно подавляющие продукцию эритропоэтина в почках, снижая чувствительность к гипоксии перитубулярных фибробластов – клеток, синтезирующих эритропоэтин. Эффективность лучевой терапии снижается у больных с анемией, поскольку хорошая оксигенация опухоли делает опухоли более чувствительными к облучению.

Эритропоэз – процесс образования зрелых эритроцитов из плюрипотентных стволовых клеток в системе кроветворения. Гормон, регулирующий процесс эритропоэза – эритропоэтин, выполняет четыре функции;

- поддерживает клетки в жизнеспособном состоянии,
- стимулирует деление клеток,
- стимулирует синтез гемоглобина,
- способствует морфологическому созреванию эритроцитов.

Эритропоэтин взаимодействует с поверхностным рецептором, который экспрессируют малодифференцированные (примитивные) эритроидные клетки. В результате стимуляции эритропоэтином происходит фосфорилирование тирозинкиназных остатков, которые служат участками связывания для различных сигнальных молекул. Число рецепторов на одну эритроидную клетку в зависимости от степени дифференцировки, может превышать 1000.

Существует два основных метода терапии анемии. До последнего времени основным методом лечения анемии было переливание крови. Недостатками этого метода терапии является повышение риска заболеваний, передающихся с кровью, риском иммуносупрессии, инфекций и других осложнений. Кроме того, до развития тяжелой анемии переливание крови широко не используется. В то же время показано, что переливание аллогенной крови во время оперативного лечения ухудшает прогноз у больных раком толстой кишки, что, возможно, обусловлено подавлением иммуните-

та в результате переливания крови. Альтернативой переливанию крови является использование эритропоэтинов, нивелирующих риск развития осложнений, связанных с переливанием крови и ее компонентов.

Рекомбинантные человеческие эритропоэтины (rhEPO) – являются безопасными и эффективными препаратами для лечения анемии, ассоциированной с хронической почечной недостаточностью, позволяющими предупредить развитие анемии вследствие цитостатической терапии.

Показания:

- уровень гемоглобина <10 г/дл,
- уровень гемоглобина >10 г/дл, но с клиническими симптомами анемии,
- уровень гемоглобина к моменту начала химиотерапии 10–12 г/дл,
- пациенты, получающие платину со значительным снижением гемоглобина (1–2 г/дл) ко второму циклу терапии по сравнению с исходным уровнем.

Недостатком эритропоэтинов является недостаточно высокая эффективность, корреляция между дозой и эффектом лечения, длительное время до реализации лечебного эффекта.

Остаются неразработанными вопросы, касающиеся принципов отбора больных с высоким риском развития анемии, определение минимальной эффективной дозы, дозы и оптимального способа введения препаратов железа, вопросы экономической эффективности применения рекомбинантных эритропоэтинов.

В онкологической практике применение эритропоэтинов носит избирательный характер. Терапия эритропоэтинами эффективна при множественной миеломе (79+15%), умеренно эффективна у больных солидными опухолями (40%) и мало эффективна у больных с миелодиспластическим синдромом (13±8%). Больные раком яичников с кровопотерей во время операции, анемией при проведении последующей химиотерапии платиной основная категория пациентов для назначения эритропоэтинов. Имеются данные о возможности повышения эффективности лучевой терапии вследствие нормализации уровня гемоглобина при терапии эритропоэтинами.

Критериями прогноза эффективности применения эритропоэтина rhEPO могут служить: симптоматическая анемия, содержание гемоглобина менее 8 г/дл, регулярные переливания крови, показания к переливанию крови, предстоящая химиотерапия с высоким риском развития анемии, концентрация уровня эритропоэтина менее 100 мЕд/мл. Клинически значимую эффективность лечения анемии определяют как повышение гематокрита на 0,06 или уровня гемоглобина на 20 г/л.

Примечание:

Оценка эффективности терапии эритропоэтинами осуществляется не ранее 4 нед терапии на основании определения уровня гемоглобина. Терапия считается эффективной в случае повышения уровня гемоглобина на 1 г/дл; или увеличение числа ретикулоцитов >40 000 клеток в мл (40×10^9) выше исходного уровня. Эффективность использования эритропоэтина – $32 \pm 5\%$.

Нежелательные явления. При назначении эритропоэтинов могут наблюдаться симптомы дефицита железа, обусловленные медленным высвобождением из депо железа, необходимого для гемопоеза.

Если коррекция анемии происходила очень быстро, у некоторых больных с заболеваниями почек отмечалась злокачественная гипертензия и тромбоземболические осложнения.

Когда следует начинать и заканчивать лечение rhEPO?

К настоящему времени вопрос остается открытым. Большинство исследователей рекомендуют в клинической практике начинать лечение при уровне гемоглобина <10 г/дл (гемоглобин 8–9 г/дл – показание для переливания крови) и заканчивать при уровне гемоглобина >13 г/дл.

В случае повторного снижения гемоглобина ниже 12 г/дл, лечение эритропоэтином продолжают до окончания химиотерапии, редуцировав дозу на 75%.

В случае неэффективности терапии (повышение уровня гемоглобина <1 г/дл через 4 нед лечения) дозу препарата повышают. Если лечение не эффективно через 8 нед терапии, препарат отменяют.

Эпоэтин-бета: 150 ед/кг (общая доза приблизительно 10 000 ед) подкожно, 3 раза в неделю.

! В первые 3–4 нед лечения дополнительно необходимо назначение *препаратов железа* внутрь или парентерально.

Нежелательные явления. Эпоэтин-бета характеризуется хорошей переносимостью.

В клинических исследованиях сообщалось о гриппоподобном синдроме, кожной сыпи, приливах, боли в месте введения, болей в костях, головной боли, гипертензии, тромбозе глубоких вен и эмболии легочной артерии.

Дарбепозтин-альфа (rHuEPO) – рекомбинантная форма фактора роста эритроцитов. Так же, как другие рекомбинантные эритропоэтины, стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроцитов. От других эритропоэтинов отличается молекулярным строением, содержанием в молекуле сиаловой кислоты. По данным экспериментальных исследований, период полувыведения дарбе-

поэтина-альфа в 3 раза дольше, чем у других эритропоэтинов, вследствие чего препарат обладает более высокой эффективностью и более коротким периодом времени до реализации лечебного эффекта, может назначаться реже, чем другие рекомбинантные эритропоэтины. В клинических исследованиях установлено, что препарат обладает выраженным гемопоэтическим, дозозависимым эффектом (с повышением дозы эффект снижается), более длительным временем полувыведения, что позволяет рекомендовать его использование в режиме один раз в неделю. Позднее было показано, что однократное введение препарата один раз в неделю столь же эффективно, как и введение препарата один раз в 2 нед и даже реже – один раз в 3, 4 нед, без необходимости увеличения суммарной дозы.

Показания к назначению:

– коррекция анемии у больных с солидными опухолями,

– коррекция анемии у больных с солидными опухолями при проведении химиотерапии препаратами платины.

Доза и режим назначения.

Дарбепозтин-альфа:

2,25 (мкг/кг, однократно, один раз в неделю,

2,25 (мкг/кг, однократно один раз в 2–3–4 нед,

2,25 (мкг/кг однократно, синхронное с назначением каждого цикла химиотерапии.

Использование дарбепозтина у больных с злокачественными новообразованиями во время химиотерапии снижает необходимость переливания крови более чем в 50% наблюдений, по сравнению с плацебо, повышает качество жизни больных.

Нежелательные явления. Дарбепозтин-альфа хорошо переносится больными, спектр нежелательных явлений сравним с плацебо, не вызывает образование антител. Исследование препарата продолжается, оценивается возможность снижения сроков пребывания больных в стационаре и влияние терапии на прогноз.

Фактор роста кератиноцитов (KGF) – рекомбинантная форма фактора роста кератиноцитов, стимулятор пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. В настоящее время продолжают исследования II и III фазы, в которых продемонстрирована способность KGF уменьшать степень выраженности и продолжительность терапии при стоматите, развившемся в результате проведения цитостатической лучевой и химиотерапии.

Литература

1. ASCO. Guidelines. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 1957–1960.
2. Blower P.R. A pharmacologic profile of oral granisetron. Europ. J. Cancer. 1990; 26 (Suppl 1): S8–S11.

3. *Blower P.R.* A pharmacologic profile of oral granisetron. *Semin. Oncol.* 1995; 22 (Suppl 10): 3–5.
 4. *Boissier S., Ferrers M., Peyruchaud O. et al.* Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cells invasion an early event in the formation of bone metastases. *Cancer. Res.* 2000; 60: 2949–2954.
 5. *Gebauer A., Merger M., Kilbinger H.* Modulation by 5-HT₃ receptor antagonist: correlation with anti-emetic response. *Naunyn Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 1993; 347: 137–140.
 6. *Kilpatrick G.J. et al.* *Nature.* 1987; 330:746.
 7. *Kristin F.M.* G-CSF. *Anticancer Drugs.* 2001; 12: 185–191.
 8. *Lindley C., Blower P.* Oral serotonin type 3-receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced emesis. // *Amer. J. Health-Syst. Pharm.* 1990: 301: 312.
 9. *Lindley C., Blower P.* Oral serotonin type 3 receptor antagonist for prevention of chemotherapy-induced emesis. *Amer. J. Health-Sust. Pharm.* 2000; 15: 1685–1697.
 10. *Major P., Lortboly A., Hon J. et al.* *J. Clin. Oncol.* 2001; 15:19 (2): 558–567.
 11. *Marr H.E. et al.* *Anti-Cancer Drugs.* 1991; 2: 513–518.
 12. *Nelson Dr., Thomas D.R.* [3H]-BRL 43694 (granisetron), a specific ligand for 5-HT₃ binding sites in rat brain cortical membranes. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 1693–1695.
 13. *Perez P.R.* Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized, parallel study. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 754–760.
 14. *Senaratne S.G., Piranov G., Mansi J.L. et al.* Bisphosphonates induced apoptosis in the human breast cancer cells line. *Brit. J. Cancer.* 2000; 82: 1459–1468.
 15. *Van Wijngaarden I., Tulp M.T., Soudijn W.* The concept of selectivity in 5HT receptor research. *Europ. J. Pharmacol.* 1990; 138: 301–312.
 16. *De Wit R., Herrstedt J., Rapoport B. et al.* The oral NK1 antagonist aprepitant for protection against nausea and vomiting in multiple cycles of chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2002; 13, suppl. 5: 173. Abst. 675.
- Поступила в редакцию 10.11.2002 г.