

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.277.3

Романов Б.К.¹, Дмитриева Н.Б.², Зацепилова Т.А.³

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, 117997, г. Москва;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Минздрава России, 119991, г. Москва

♦ В статье представлен обзор противоопухолевых лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных в России в настоящее время и находящихся на заключительном этапе своей разработки, – клинические исследования в аккредитованных испытательных центрах для последующей регистрации. Обобщённая информация получена из официальных источников – Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России, Электронного рубрикатора клинических рекомендаций и клинических руководств и подготовленных на их основе приказов о Стандартах медицинской помощи. Показаны место и роль химиотерапевтических средств в терапии онкологических пациентов и типовые схемы применения антибластомных средств при наиболее широко распространённых и наиболее тяжёлых нозологических формах опухолевых заболеваний.

Ключевые слова: лекарственное средство; лекарственный препарат; противоопухолевые средства; антибластомные средства; химиотерапия; гормональная терапия; фотодинамические средства; таргетная терапия; цитостатическое действие; цитотоксическое действие; радиофармацевтические средства; фазоспецифичность; циклоспецифичность; паллиативное лечение; адъювантное лечение; индукция ремиссии; поддерживающая терапия.

Для цитирования: Романов Б.К., Дмитриева Н.Б., Зацепилова Т.А. Противоопухолевые препараты. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(3): 146-150. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-146-150>

Для корреспонденции: Романов Борис Константинович, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, E-mail: Romanov@expmed.ru

Romanov B.K.¹, Dmitrieva N.B.², Zatselipova T.A.³

THE ANTITUMORAL MEDICATIONS

¹«The Scientific Center of Expertise of Means of Medical Application» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russian Federation²«N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation³«The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation

♦ The article presents the review of antitumoral medications for treatment registered in Russia nowadays and being at the final stage of their development - clinical studies in authorized testing centers for subsequent registration. The summarized information is presented by official sources – the State register of medications of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Electronic Subject Heading List of Clinical Recommendations and Clinical Handbooks and prepared on their basis Orders on Standards of Medical Care. The place and role of chemotherapeutic remedies are demonstrated in relation to therapy of oncologic patients and typical schemes of application of anti-blastoma remedies in case of the most prevalent and most severe nosological forms of neoplastic diseases.

Keywords: medication; medical remedy; anti-tumor remedies; anti-blastoma remedies; chemotherapy; hormonal therapy; target therapy; photodynamic remedies; cytostatic effect; radio-pharmaceutical remedies; phase specific; cycle specific; palliative treatment; adjuvant treatment; induction of remission; support therapy.

For citation: Romanov B.K., Dmitrieva N.B., Zatselipova T.A. The antitumoral medications. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*

(*Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal*). 2018; 24(3): 146-150. (In Russ.)DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-146-150>

For correspondence: Boris K. Romanov, the deputy general director on research activities of the Scientific Center of Expertise of Means of Medical Application, 127051, Moscow, Russian Federation, E-mail: Romanov@expmed.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.02.18

Accepted 20.03.18

Противоопухолевые препараты (ПП) – это лекарственные средства (ЛС), используемые в онкологии (греч. *onkos* – тяжесть, груз) для нарушения развития или уничтожения клеток системных злокачественных заболеваний крови (гемобластозов), истинных локальных опухолей и их метастазов. Факторами, способствующими злокачественному перерождению клеток, являются канцерогенные вещества (табак и другие

токсины), гормональные нарушения, физические факторы (радиация и др.), вирусы (изменяющие ДНК клетки), длительные и тяжёлые инфекции и стрессы, ослабляющие иммунную защиту [1–5].

В норме непрерывно образующиеся опухолевые клетки уничтожает система противоопухолевого иммунитета. При ослаблении этой системы или при чрезмерном воздействии факторов развития опухолей развива-

ется онкологическое заболевание.

Злокачественные опухоли характеризуются глубоким нарушением степени дифференцировки клеток до уровня бластов и их неконтролируемым размножением и метастазированием. Для злокачественных заболеваний клеток эпителия и крови принято использовать термины «рак» или «канцер» (англ. *cancer* – рак, беда). Нозологические формы опухолей кодируют по международной классификации болезней (МКБ) и стадируют по размеру и наличию местных и отдалённых метастазов (система TNM).

Как причина смерти, онкологическая патология, поражающая женщин и мужчин примерно с одинаковой частотой, занимает лидирующие позиции в России и в мире. Наиболее частые онкологические заболевания у женщин – рак молочной железы (более 20% от всех случаев рака в России), кожи (более 15%), тела матки и ободочной кишки (примерно по 7%). У мужчин преобладает рак лёгких (более 20%), кожи, простаты и желудка (примерно по 10–12%). Наиболее распространёнными формами рака в мире являются рак лёгких и молочной железы (примерно по 12–13%) и колоректальный рак (10%). К тяжёлым, скоротечным и прогностически неблагоприятным заболеваниям можно также отнести меланому, саркому и опухоли отдельных сложных локализаций [1].

В 2018 г. в России вступил в силу новый порядок диспансеризации, направленный на раннее выявление рака молочной железы, простаты, органов пищеварения. Для устранения важного фактора развития рака органов дыхания проводится борьба с курением. В 2017 г. было законодательно установлено обязательное начало лечения рака не позднее 14 дней после морфологического подтверждения диагноза. Выживаемость детей при раке крови увеличилась за последние годы до 80%. Планируется, что выявление рака на ранних стадиях вырастет до 60% в 2020 г., а 5-летняя выживаемость больных раком увеличится до 59% в 2020 г. Надежды на такой прогресс могут быть связаны с успехами в диагностике и лечении онкологических заболеваний [2].

Современная комплексная терапия опухолей включает восемь основных методов лечения: наряду с хирургическим удалением опухоли и/или метастазов, их облучением ионизирующей радиацией и виро-терапии с помощью онколитических вирусов могут также применяться пять методов медикаментозной терапии: цитостатическая и/или цитотоксическая химиотерапия; гормональная терапия гормоночувствительных опухолей; фотодинамическая терапия; таргетная терапия с помощью препаратов, действующих избирательно на клетку-мишень (англ. *target* – мишень); иммунотерапия для стимулирования противоопухолевого иммунитета.

Материал и методы

Цель работы – представить обзор обобщённых характеристик и место в лечении онкологических заболеваний современных противоопухолевых лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных в России в настоящее время или ещё находящихся на заключительном этапе своей разработки на последних фазах клинических исследований.

Источниками официальной информации о противоопухолевых препаратах в России являются регистрационные записи в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) на веб-сайте Минздрава России (grls.rosminzdrav.ru), а также записи Электронного рубрика-

тора клинических рекомендаций и клинических руководств (cr.rosminzdrav.ru) и подготовленные на их основе приказы о стандартах и порядках оказания медицинской помощи, также находящиеся на веб-сайте Минздрава России (www.rosminzdrav.ru). Официальные данные о разработке противоопухолевых ЛС получены из Реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований (grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg) [2].

Оценка и обобщение данных в указанных выше источниках информации проводилось методом описательного экспертного клинико-фармакологического анализа.

Результаты

История создания ПП началась в 1942 г. с изучения Л. Гудманом и А. Гилманом действия на экспериментальные опухоли у мышей двух азотистых аналогов боевых отравляющих веществ (иприта и др.), в связи с обнаружением в 1919 г. их способности вызывать лейкопению, миелосупрессию и иммуносупрессию.

Первые результаты терапии эмбихином болезни Ходжкина, лимфосаркомы и подобных заболеваний были опубликованы в 1946 г. Эти результаты инициировали последующий синтез десятков новых «традиционных» ПП, многие из которых до сих пор широко применяются в онкологии.

Традиционные ПП препятствуют размножению преимущественно быстро делящихся опухолевых клеток, запуская их апоптоз либо нарушая метаболизм («цитостатические» ПП), либо повреждают оболочку, ядра и другие компоненты опухолевых клеток, вызывая их некроз («цитотоксические» ПП). Неизбирательность действия этих ПП сопровождается токсическим действием на различные органы, особенно на быстро обновляющиеся нормальные ткани – костный мозг, слизистую оболочку кишечника, волосные фолликулы, половые клетки.

Это стимулировало разработку ПП более избирательного действия – гормональных, радиофармацевтических и фотодинамических, а также привело к использованию фиксированных «схем» лечения – комбинаций ПП с разной структурой и разным механизмом действия для преодоления резистентности опухолевых клеток.

Современные биотехнологические ПП (ингибиторы протеинкиназы, тирозинкиназы и моноклональные антитела) могут оказывать таргетное действие на опухолевые клетки, однако целесообразность их применения при некоторых опухолях в настоящее время подвергается сомнению. Дальнейшее развитие ПП может быть связано с прогрессом в изучении молекулярно-генетических механизмов онкогенеза прежде всего распространённых форм опухолей.

Современные ПП представлены в ГРЛС 229 международными непатентованными и группировочными наименованиями, расположенными в международной анатомо-терапевтически-клинической классификации следующим образом [2]:

1. Алкилирующие ПП

1.1. Аналоги азотистого иприта: циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан, хлорметин, ифосфамид, трофосфамид, преднимустин, бендамустин.

1.2. Алкилсульфонаты: бусульфан, треосульфан, манносульфан.

1.3. Этилденимины: тиотепа, триазихон, карбохон.

1.4. Производные нитрозомочевин: кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, фотемустин, нимустин, ранимустин.

1.5. Эпоксиды: этоглюцид.

- 1.6. Прочие алкилирующие ПП: митобронитол, пипоброман, темозоломид, дакарбазин.
2. Антиметаболиты
 - 2.1. Аналоги фолиевой кислоты: метотрексат, ралтитрексид, пеметрексед, пралатрексат.
 - 2.2. Аналоги пурина: меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин, флударабин, клофарабин.
 - 2.3. Аналоги пиримидина: цитарабин, фторурацил, тегафур, кармофур, гемцитабин, капецитабин, азациитидин, децитабин.
3. Алкалоиды растительного происхождения
 - 3.1. Алкалоиды барвинка и его аналоги: винбластин, винкрестин, виндезин, винорельбин, винфлуинин.
 - 3.2. Производные подофиллотоксина (ингибиторы топоизомеразы): этопозид, тенипозид.
 - 3.3. Производные колхицина: демеколцин.
 - 3.4. Таксоиды: паклитаксел, доцетаксел, кабацитаксел.
 - 3.5. Другие препараты естественного происхождения: трабектедин.
4. Противоопухолевые антибиотики
 - 4.1. Актиномицины: актиномицин.
 - 4.2. Антрациклины: доксорубин, даунорубин, эпирубин, алкарубин, зорубин, идарубин, митоксантрон, пирарубин, валрубин.
 - 4.3. Прочие антибиотики: блеомицин, пликамицин, митомицин, ксабепилон.
5. Другие ПП
 - 5.1. Соединения платины: цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин.
 - 5.2. Метилгидразины: прокарбазин.
 - 5.3. Моноклональные антитела: эдrekоламаб, ритуксимаб, трастузумаб, алемтузумаб, гембузумаб, цетуксимаб, бевацизумаб, панитумумаб, катумаксомаб, офатумумаб, ипилизумаб, брентуксимаб, пертузумаб, трастузумаб, обинтузумаб, ниволумаб, пембролизумаб, блинатумаб, рамуцизумаб, нецитумумаб.
 - 5.4. Препараты фотодинамической и радиационной терапии: порфирин натрия, метиламинолевулилат, аминамолевулиновая кислота, темопрофин, эфпроксирал.
 - 5.5. Ингибиторы протеинкиназы, тирозинкиназы: иматиниб, гефитиниб, элротиниб, сунитиниб, сорафениб, дазатиниб, лапатиниб, нилотиниб, темсиrolimus, эверолимус, пазопаниб, вандетаниб, афатиниб, бозутиниб, вемурафениб, кризотиниб, акситиниб, руксолитиниб, радафорулимус, регарофениб, маситиниб, дабрафениб, понатиниб, траметиниб, ленватиниб, нинтеданиб, цедираниб, палбоцикл, тивозаниб, кобиметиниб.
6. Гормоны и их производные
 - 6.1. Эстрогены: диэтилstilбэстрол, полиэстрадиол фосфат, этинилэстрадиол, фосфэстрол.
 - 6.2. Прогестагены: мегестрол, медроксипрогестерон, гестонорон.
 - 6.3. Аналоги Г-ТРГ: бусерелин, лейпрорелин, гозерелин, трипторелин.
7. Антагонисты гормонов и их аналоги
 - 7.1. Антиэстрогены: тамоксифен, торемифен, фулвестрант.
 - 7.2. Антиандрогены: флутамид, нилутамид, бикалутамид, энзалутамид.
 - 7.3. Прочие антагонисты гормонов и подобные препараты: аминоглутетимид, форместан, анэстрозол, летрозол, ворозол, экзестан, абареликс, дегареликс, абиратерон.
8. Иммуностимуляторы
 - 8.1. Колинестимулирующие факторы: Филграстим, Молграмостим, Сарграмостим, Ленограстим, Анцестим, Пегфилграстим, Липегфилграстим;
 - 8.2. Интерфероны: Интерферон альфа, Интерферон бета, Интерферон гамма, пегинтерферон альфа.
 - 8.3. Интерлейкины: алдеслейкин, опрелвекин.

8.4. Прочие иммуностимуляторы: вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ, лентинан, рохинимекс, пидотимод, тимопентин, иммуноцианин, тазонермин, мифамуртид, глатирамера ацетат, пликсифор, криданомод.

9. Иммунодепрессанты

9.1. Селективные иммунодепрессанты: миронамаб, микофеноловая кислота, сиролимус, лефлуномид, алефацепт, эверолимус, гусперимус, эфализумаб, абетимус, натализумаб, абатацепт, экулизумаб, белимумаб, финголимод, белатацепт, тофацитиниб, терифлуномид, апремиласт, бегеломаб.

9.2. Ингибиторы фактора некроза опухолей альфа: этанерцепт, инфликсимаб, афелимомаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб.

9.3. Ингибиторы интерлейкина: даклизумаб, базиликсимаб, анакинра, рилонцепт, устекинумаб, меполизумаб, тоцилизумаб, канакидумаб, бродалумаб.

9.4. Ингибиторы кальциневрина: циклоспорин, такролимус.

9.5. Прочие иммунодепрессанты: азатиоприн, талидомид, метотрексат, леналидомид, помалидомид, преднизолон.

10. Радиотерапевтические ПП

10.1. ПП для паллиативного лечения костных метастазов: стронций-89 хлорид, самария [¹⁵³Sm] лексидроном, рения-186 этидроновая кислота.

10.2. Прочие лечебные радиофармацевтические препараты: йод-131, натрия фосфат [³²P], иттрий-90, радия хлорид [²²³Ra].

Разработка ПП включает в себя химические, фармацевтические, доклинические и клинические исследования для создания новых препаратов или для дополнительного изучения или улучшения характеристик уже зарегистрированных ЛС.

По состоянию на 09.02.2018 г. в России проводилась клиническая разработка следующих 34 ПП (указаны в алфавитном порядке): алектиниб; араноза; бевацизумаб; вемурафениб; димерные антитела Anti-HER2 С 6.5; доксорубин наносомальный; конъюгированная противоопухолевая вакцина на основе эпидермального фактора роста; липэгфилграстим; маситиниб мезилат; ниволумаб + ипилизумаб; олокизумаб; онартузумаб; пембролизумаб; плазмидная ДНК pCL2K, сверхскрученная кольцевая двухцепочечная; плинабулин; ремаксол; рибоциклиб + траметиниб; ритуксимаб; саволитиниб + осимертиниб; СБЛ0137; талазопариб; талимоген лагерпарепвек; терализумаб; торемифена цитрат; тофацитиниб цитрат; трастузумаб эмтанзин; фотосенс (гидроксисилиция трисульфоталозианин); цифетрилин; AZD9291; CBL0137; MPDL3280A; PD-0332991 (пероральный ингибитор CDK 4/6); PX-866; S95005 (TAS-102)¹.

За последние 5 лет, с 09.02.2013 по 09.02.2018 г. в России были завершены клинические исследования следующих 15 ПП: блеомицин; вемурафениб; ибрутиниб; капецитабин + трастузумаб эмтанзин; намулумаб; сарилумаб; сирукумаб; радахлорин®; рекомбинантный белок PRAME в комбинации с адьювантной системой ASI5; тбо-филграстим; устекинумаб; AMG 337; BI 695500; GSK3052230; MM-D37K.

Приведенный выше перечень разрабатываемых в клинических центрах ПП указывает на возможное появ-

¹ Веб-сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. Государственный реестр лекарственных средств; Электронный рубрикатор клинических рекомендаций и клинических руководств; Стандарты оказания медицинской помощи; Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru>

ление принципиально новых ЛС (некоторые из них имеют пока только условное наименование) и на появление новой информации о характеристиках уже зарегистрированных ЛС из различных групп ПП.

С учётом широты спектра приведённой выше номенклатуры в масштабах одной публикации невозможно описать свойства каждого представителя ПП.

Представляется целесообразным представить основные фармакологические характеристики лишь 11 важнейших представителей ПП (в алфавитном порядке) [2, 3].

Анастрозол – неселективный ингибитор ароматазы: нарушает синтез андрогенов и эстрогенов в подкожной клетчатке и надпочечниках. Показания: ранний гормонозависимый рак молочной железы у женщин в менопаузе после терапии тамоксифеном в течение 2–3 лет. Побочные действия: аллергия, приливы, угнетение кроветворения, сухость слизистых оболочек, тромбозмболия.

Аспарагиназа гидролизует аспарагин, тормозит синтез белка в опухолевых клетках. Показания – острые лейкозы: лимфобластный и миелобластный (рецидивирующий), Т-клеточная лимфома, лимфосаркома, ретикулосаркома. Побочные действия: панкреатит, нарушения свёртывания крови, аллергия, тошнота, гипоальбуминемия с отёками, острая почечная недостаточность.

Винбластин – ингибитор полимеризации тубулина и образования веретена деления опухолевых клеток на стадии метафазы. Показания: лимфогранулематоз, лимфоцитарные лимфомы, саркома Капоши. Побочные действия: дерматит (изъязвление кожи), угнетение кроветворения, поражение слизистых оболочек (стоматит, диспепсия, боли в животе, энтероколит). Для лечения угнетения кроветворения винбластином (как и другими гематотоксическими ПП) применяются колониестимулирующие факторы, интерлейкины и/или эритропоэтин.

Гормональные и антигормональные ПП – корректоры гуморальной регуляции клеточной дифференцировки и ингибиторы деления опухолевых клеток. Показания: этинилэстрадиол – рак простаты (у молодых мужчин); мегестрол – рак простаты, груди, яичников; гозерелин – рак простаты, груди, матки; флутамид – рак простаты (у пожилых мужчин); тамоксифен – рак молочной железы (грудь), матки. Побочные действия: этинилэстрадиол – феминизация, диспепсия, кожный зуд; мегестрол – депрессия, судороги, алоpecia, отеки; гозерелин – эректильная дисфункция, жар, отёки; флутамид – гинекомастия, масталгия; тамоксифен – кровотечения, жар, рвота.

Доксорубин – ингибитор ферментов синтеза нуклеотидов, интеркаляции молекулы ДНК (нарушает матричные функции), ингибитор топоизомеразы II (вызывает одно- и двухнитевые разрывы ДНК клеток опухоли). Показания: острый лейкоз, саркома, рак яичников и мочевого пузыря. Побочные действия: кардиотоксичность, нефропатия, кандидомикоз, угнетение кроветворения, поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Интерферон альфа – активатор функций макрофагов и цитотоксичности лимфоцитов, ингибитор пролиферации опухолевых клеток. Показания: саркома на фоне ВИЧ-инфекции, волосатоклеточный лейкоз, острый вирусный гепатит, клещевой энцефалит, остроконечная кондилома. Побочные действия: гриппоподобный синдром, диспепсия, аритмии, нарушения сознания, судороги, парестезии, нарушения кроветворения.

Метотрексат – ингибитор дигидрофолатредуктазы, снижает синтез тимидилата и пуриновых нуклеотидов,

необходимых для синтеза ДНК и РНК опухолевых клеток. Показания: хорионкарцинома, рак тканей головы и шеи, рак лёгкого и молочной железы, неходжкинские лимфомы. Побочные действия: поражение печени, угнетение кроветворения, поражение слизистых оболочек ЖКТ (тошнота, рвота, понос), снижение потенции, аменорея, алоpecia.

Меркаптопурин – ингибитор ферментов синтеза пуриновых нуклеотидов, препятствует их включению в ДНК и РНК опухолевых клеток. Показания: острый лейкоз у взрослых. Побочные действия: угнетение кроветворения, поражение слизистых оболочек ЖКТ, снижение потенции, аменорея, алоpecia.

Моноклональные антитела: трастузумаб – ингибитор рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (HER₂). Ритуксимаб – индуктор лизиса В-лимфоцитов (связывается с трансмембранным антигеном CD20 на пре-В-лимфоцитах и В-лимфоцитах). Показания: трастузумаб – аденокарцинома желудка, метастазы рака груди с гиперэкспрессией HER₂. Ритуксимаб – В-клеточная лимфома (неходжкинская), хронический лимфолейкоз. Побочные действия: трастузумаб – угнетение кроветворения, диспепсия, отёки, одышка, аллергия, артралгия, миалгия; ритуксимаб – отёки, аритмии, аллергия.

Фторурацил – ингибитор тимидилатсинтетазы, нарушает синтез пиримидиновых нуклеотидов, препятствует их включению в нуклеиновые кислоты опухолевых клеток. Показания: рак желудка, толстой кишки, молочной железы, яичника. Побочные действия: дерматит, угнетение кроветворения, поражение слизистых оболочек ЖКТ, снижение потенции, аменорея, алоpecia.

Циклофосфамид – ПП, алкилирующий ДНК опухолевых клеток, нарушает их матричные функции. Показания: лейкозы (все виды), лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, рак молочной железы и яичников. Побочные действия: геморрагический цистит, угнетение кроветворения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), поражение слизистых оболочек ЖКТ (тошнота, рвота, понос), снижение потенции, аменорея, алоpecia.

Пациенты с одной нозологической формой опухоли обычно представляют собой разнородную группу с различным откликом на лечение и различным прогнозом.

Тактика применения ПП определяется видом и стадией опухолевого процесса, а также цикло- и фазоспецифичностью препарата. Фазо-специфические ПП действуют на определённую фазу цикла: G0 – фаза покоя, G1 – фаза начального роста (синтез РНК и белков), G2 – фаза подготовки к митозу (синтез белков); S – фаза репликации ДНК; M-фаза – митоз.

Циклоспецифические ПП эффективны в течение всего цикла клеточного деления. Циклонеспецифические ПП действуют на опухолевые клетки в фазе покоя G0.

В реальной клинической практике ПП часто применяют в составе типовых схем. Ниже приводятся схемы применения ПП при наиболее широко распространённых и наиболее тяжёлых нозологических формах опухолевых заболеваний, включённые в Клинические рекомендации, которые начиная с 2014 г. составляют и утверждают профессиональные сообщества врачей – профильные ассоциации.

Клинические рекомендации имеют стандартную структуру и содержат описание этиологии, патогенеза, диагностики, лечения, реабилитации и прогноза по отдельным нозологическим формам. При составлении рекомендаций используется передовой отечественный

и зарубежный опыт, они согласовываются Научным советом Минздрава России и подлежат пересмотру каждые 3 года. Утвержденные в 2017 г. рекомендации (2-го пересмотра) по диагностике и лечению опухолевых заболеваний содержат 58 кодов МКБ. Эти рекомендации будут актуальны в России до 2020 г.

Острый лейкоз у детей – индукция ремиссии (два курса химиотерапии): цитозинарабинозид + идарубицин + этопозид (схема AIE) или цитозинарабинозид + митоксантрон (схема hAM). Послеиндукционная химиотерапия (еще два курса терапии с целью консолидации): цитозинарабинозид + идарубицин (схема AI) или цитозинарабинозид + митоксантрон (схема hAM), или цитозинарабинозид + этопозид (схема hAE), или флударабин + цитозинарабинозид + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (схема FLAG). Поддерживающая терапия (до 78-й недели от начала терапии индукции ремиссии): меркаптопурин + цитозинарабинозид.

Рак молочной железы – проводится адъювантная системная терапия в зависимости от молекулярно-биологического подтипа рака. Люминальный подтип А: гормонотерапия – тамоксифен + анаэстрозол (или летрозол) или эксеместан + гозерелин (или бусерелин, или лейпрорелин). Люминальный подтип В (HER₂ отрицательный): гормонотерапия + доксорубицин + циклофосфамид. Люминальный подтип В (HER₂ положительный): гормонотерапия + доцетаксел (или паклитаксел, или карбоплатин) + трастузумаб. Нелюминальный подтип (HER₂ положительный): доксорубицин + циклофосфамид + трастузумаб. Тройной негативный (протоковый): доксорубицин + циклофосфамид.

Рак лёгкого – винорелбин + цисплатин или гемцитабин + цисплатин, или паклитаксел + карбоплатин. При неплоскоклеточном раке: пеметрексед + исплатин или карбоплатин. При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) или транслокаций ALK, ROS1 – назначение таргетной терапии (ингибиторы тирозинкиназы – EGFR): гефитиниб или эрлотиниб, или афатиниб. При транслокации ALK, ROS1: кризотиниб. Паллиативное лечение больных IV стадией рака: производные платины + этопозид или винорелбин, или гемцитабин, или таксаны + пеметрексед.

Рак желудка – адъювантное лечение: фторированные аналоги пиримидина (роль трастузумаба в адъювантной терапии HER₂ + рака желудка пока изучается). Лечение диссеминированного рака желудка: трастузумаб или фторированные аналоги пиримидина + препараты платины, или эпирубицин (или доксорубицин) + цисплатин + фторурацил (схема ECF), или эпирубицин (или доксорубицин) + оксалиплатин + фторурацил (схема EOF), или эпирубицин (или доксорубицин) + цисплатин + капецитабин (схема ECX), или эпирубицин (или доксорубицин) + оксалиплатин + капецитабин (схема EOX), или доцетаксел + цисплатин + фторурацил (схема DCF), или двухкомпонентные схемы. Препараты второй линии: иринотекан или доцетаксел, или паклитаксел + таксаны + бевацизумаб.

Меланома кожи – адъювантное лечение ИВ-IIIС стадий: рекомбинантный интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b + ипилимумаб. При метастатической меланоме кожи: дакарбазин или темозоломид, или арабинопиранозилметил нитрозомочевина, или комбинации цисплатин + винбластин + дакарбазин, или паклитаксел + карбоплатин. При метастатической или неоперабельной меланоме кожи с мутацией в гене BRAF V600: вемура-

фениб или дабрафениб, или ниволумаб, или пембролизумаб, или ипилимумаб, или комбинации вемурафениб + кобиметиниб, или дабрафениб + траметиниб. При метастатической или неоперабельной меланоме кожи с мутацией в гене SKI: иматиниб.

Адренокортикальный рак – митотан в составе схемы EDP-M: этопозид + доксорубицин + цисплатин + митотан.

Рак паренхимы почки: для пациентов с благоприятным прогнозом – интерферон-альфа, интерлейкин-2. Для остальных пациентов – таргетные препараты: ингибиторы тирозинкиназы: сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб, ленватиниб; моноклональные антитела: бевацизумаб + интерферон-альфа, ниволумаб; ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих: темсиролимус, эверолимус.

Рак печени: при распространенных формах – сорафениб, регорафениб или при неэффективности или непереносимости – антрациклины с платиносодержащими препаратами + фторированные аналоги пиримидина + гемцитабин.

Новинкой 2018 г. стало размещение на веб-сайте Минздрава России раздела «Алгоритмы действий врача» (блок-схемы, пути введения) по 526 нозологиям, среди которых представлены все наиболее часто встречающиеся онкологические заболевания.

Заключение

Разработка ПП и непрерывное совершенствование схем их применения на основе клинических рекомендаций и в соответствии с актуальной официальной информацией в ГРЛС Минздрава России может стать одним из факторов увеличения 5-летней выживаемости российских пациентов при наиболее распространенных онкологических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М., Базин И.С. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21(1-2): 11-7.
2. Дмитриева Н.Б., Кукушкин Г.В. *Лекарственные средства для лечения инфекционных и онкологических заболеваний: Учебное пособие*. М.; 2016.
3. Чиссов В.И., Давыдов М.И., ред. *Онкология: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
4. Аляутдин Р.Н., ред. *Фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
5. Авдеев С.Н., ред. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (Формулярная система)*. Выпуск XVIII. М.; 2017.

REFERENCES

1. Garin A.M., Bazin I.S. Morbidity, mortality, long-term results and consequences of cancer treatment in different countries. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2016; 21(1-2): 11-7. (in Russian)
2. Dmitrieva N.B., Kukushkin G.V. *Drugs for the Treatment of Infectious and Oncological Diseases: Textbook [Leкарstvennye sredstva dlya lecheniya infektsionnykh i onkologicheskikh zabolevaniy: Uchebnoye posobie]*. Moscow; 2016. (in Russian)
3. Chissov V.I., Davydov M.I., eds. *Oncology: National Guide [Onkologiya: Natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
4. Alyautdin R.N., ed. *Pharmacology [Farmakologiya]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian)
5. Avdeev S.N., ed. *Federal Guidance on the Use of Drugs (Formulary System). Issue XVIII [Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (Formulyarnaya sistema). Vypusk XVIII]*. Moscow; 2017. (in Russian)