Министерство Образования и Науки Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский институт

Кафедра "Общая и клиническая фармакология"

**Курсовая работа на тему:**

**Противоопухолевые средства**

Выполнила: ст.4 курса

Гр.04лф1 Кишонкова Т.А.

Проверила: Кустикова И. Н

Пенза 2007

Содержание

Введение

Классификация противоопухолевых средств

Краткая характеристика препаратов

Обзор современных противоопухолевых средств

Заключение

Литература

## Введение

Фармакотерапия опухолевой патологии, наряду с лучевой терапией и хирургией, является наиболее важной составляющей борьбы с онкологическими заболеваниями. За последние годы она обогатилась многочисленными новыми препаратами, повысившими ее эффективность и безопасность.

Все противоопухолевые препараты разделяют на ряд групп, исходя из их химической структуры, механизма действия, источников получения: алкилирующие вещества, антиметаболиты, антибиотики, агонисты и антагонисты гормонов, алкалоиды и другие средства растительного происхождения.

Сравнительно недавно большое внимание стали привлекать эндогенные противоопухолевые соединения. Обнаружена эффективность интерферонов при некоторых видах опухолей, изучается противоопухолевая активность других лимфокинов (интерлейкинов - 1 и 2).

Наряду со специфическим тормозящим влиянием на опухоли, современные противоопухолевые средства действуют на другие ткани и системы организма, что, с одной стороны, обусловливает их нежелательные побочные эффекты, а с другой - позволяет использовать их в других областях медицины.

Одним из основных побочных эффектов противоопухолевой химиотерапии является угнетение кроветворения, что требует точного регулирования доз и режима применения препаратов; необходимо учитывать, что депрессия гемопоэза усиливается при комбинированной терапии - сочетании препаратов с лучевой терапией и др. Часто наблюдаются тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея, возможны алопеция и другие побочные явления. Некоторые противоопухолевые антибиотики обладают кардио - (доксорубицин и др.), нефро - и ототоксичностью. При применении отдельных препаратов возможно развитие гиперурикемии. Эстрогены, андрогены, их аналоги и антагонисты могут вызывать гормональные расстройства.

Одной из характерных особенностей многих противоопухолевых препаратов является их иммуносупрессивное действие, сопровождающееся развитием инфекционных осложнений. В то же время ряд противоопухолевых средств (метотрексат, азатиоприн, циклофосфан, цитарабин, проспидин и др.) используется как иммунодепрессанты при аутоиммунных заболеваниях.

Общими противопоказаниями к применению противоопухолевых препаратов являются выраженная лейко - и тромбоцитопения, тяжелая кахексия, терминальные стадии заболевания. Вопрос об их использовании при беременности решается индивидуально. Обычно, в связи с опасностью тератогенного действия, эти препараты при беременности не назначают, как и при кормлении грудью (следует прекратить грудное вскармливание). Применяют противоопухолевые средства только по назначению врача-онколога. В зависимости от особенностей заболевания и его течения, эффективности и переносимости химиотерапии может меняться схема назначения, дозы, вводиться сочетание с другими препаратами и т.д. В последнее время разработаны лекарственные методы повышения переносимости противоопухолевых препаратов. Так, новые высокоэффективные противорвотные средства (блокаторы серотониновых 5-НТ\_3-рецепторов: ондансетрон, трописетрон и др.) позволяют уменьшить тошноту и рвоту, ""колониестимулирующие факторы"" (филграстим, молграмостим и др.) - снизить риск развития нейтропении, вызывамой противоопухолевыми препаратами. В последнее время в России разрешен к применению ряд новых протиоопухолевых препаратов. Вместе с тем некоторые препараты [из произодных этиленимина и бис- (b-хлорэтил) - амина и др.] широкого примеения в настоящее время не имеют, однако сохранились в Государственном реестре лекарственных средств.

## Классификация противоопухолевых средств

**(**I) АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ:

1. Производные хлорэтиламина (азотистые аналоги иприта):

Хлорэтиламиноурацил (допан)

Бендамустина гидрохлорид (цитостазан)

Циклофосфамид (циклофосфан)

Хлорамбуцил (хлорбутин, лейкеран)

Рацемелфалан (сарколизин)

Проспидия хлорид (проспидин)

Диброспидия хлорид (спиробромин)

Лофенал

Пафенцил

Ифосфамид

2. Этиленимины и этилендиамины:

Тиотепа (тиофосфамид, ТиоТЭФ)

Бензотеф Фторбензотэф Дипин

Имифос (маркофан)

Гексафосфамид

Фотретамин (фотрин)

Продимин

3. Эфиры дисульфоновых кислот (алкилсульфонаты):

Бусульфан (миелосан)

4. Нитрозомочевины и триазены:

Нитрозометилмочевина

Ломустин

Фотемустин

Кармустин

Нимустин

Дакарбазин (датисен)

(II) АНТИМЕТАБОЛИТЫ:

1. Фолиевой к-ты:

Метотрексат

2. Пуриновых нуклеотидов:

Меркаптопурин (лейкерин)

Тиогуанин (ланвис)

Пумитепа (фопурин, пумиТЭФ)

3. Пиримидиновых нуклеотидов:

Флюороурацил (5-фторурацил)

Тегафур (фторафур)

Цитарабин (цитозар, алексан)

Гемцитабин

Флударабин

Капецитабин

Ралтитрекид

(III) ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ:

Розевин (винбластин)

Винкристин (онковин)

Колхицин (артрихин)

Демеколцин (колхамин, омаин)

Подофиллин

Этопозид (вепезид)

Тенипозид

Виндезин

Иринотекан

Топотекан

Подофиллотоксин

Паклитаксел

Доцетаксел

(IV) ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ:

Дактиномицин (актиномицин D)

Даунорубицина гидрохлорид (рубомицин, дауномицин)

Доксорубицина гидрохлорид (адриамицин, адриабластин)

Эпирубицин (фарморубицин)

Карминомицин гидрохлорид

Блеомицетина гидрохлорид (блеомицин А5)

Оливомицин

Руфокромомицин (брунеомицин, стрептонигрин)

Митомицин (аметицин)

Реумицин

Карминомицин

(V) ФЕРМЕНТНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ:

L-аспарагиназа (Краснитин)

Пэгаспаргаза

(VI) СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ РАЗНЫХ ГРУПП:

Цисплатин (платидиам)

Платин

Карбоплатин

Прокарбазина гидрохлорид (натулан)

Гидроксимочевина (гидреа-литалир)

Митоксантрон (новатрон)

Оксалиплатин

Араноза

Алтретамин

(VII) ГОРМОНАЛЬНЫЕ И АНТИГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА:

1. Ингибиторы синтеза стероидных гормонов:

Аминоглютетимид (мамомит, ориметен)

Митотан (хлодитан)

2. Андрогенные препараты:

Медротестрон пропионат

Пролотестон

3. Антиандрогенные препараты:

Ципротерон (андрокур)

Флутамид (флуцином)

Финастерид

Бикалутамид

Пермиксон

Простаплант

4. Эстрогенные препараты:

Хлоротрианизен (мербентул)

Фосфэстрол (хонван)

Полиэстрадиол-фосфат (эстрадурин)

Эстрамустин (эстрацит)

5. Антиэстрогенные препараты:

Тамоксифен (зитазониум, нолвадекс)

Торемифен (фарестон)

6. Гестагенные препараты:

Медроксипрогестерона ацетат (провера, депо-провера, фарлутал)

Гестонорона капроат (депостат)

7. Ингибиторы ароматазы

Анастрозол

Летрозол

(VII) ИНТЕРФЕРОНЫ И ИНТЕРЛЕЙКИНЫ:

Альдеслейкин

## Краткая характеристика препаратов

**Алкилирующие средства.**

**Сарколизин (Sarcolysinum)**

**Синоним:** Racemelphalanum

**Способ применения и дозы:** применяют внутрь (после еды) и внутривенно, вводят также в полости.

Внутрь или внутривенно назначают 1 раз в неделю. Разовая доза для взрослых с массой тела 60-70кг составляет 0,04 - 0,05г (40 - 50 мг), для больных с массой тела 50кг и менее, а также для детей - 0,5-0,7мг/кг. На первые два приема назначают по 0,05г, затем - по 0,03г. Курс лечения продолжается 4-7 недель.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,01г; порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,02 и 0,04г.

**Хранение:** список A.

**Мелфалан (Melphalan)**

**Синоним:** Алкеран

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь или внутривенно.

Внутрь применяют обычно по 0,006г (6мг) через день (под контролем показателей кроветворения).

Внутривенно вводят по 0,01г (10мг) в сутки в течение 7-10 дней, затем по 0,002г (2мг) в сутки в качестве поддерживающей терапии.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,002 и 0,005г (2 и 5мг) (N.25); лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,05г (50мг) в комплекте с растворителем.

**Хранение:** список A.

**Хлорбутин (Chlorbutinum)**

**Синонимы:** Лейкеран, Хлорамбуцил.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь обычно в дозах 0,1-0,2мг/кг (0,004-0,01г) ежедневно на протяжении 3-6 недель. Поддерживающие дозы-0,002-0,004 (2-4мг) ежедневно.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,002 и 0,005г (2и5мг) (N/25.100).

**Хранение:** список A.

**Циклофосфан** (**Cyclophosphanum)**

**Синонимы:** Ледоксина, Циклофосфамид, Цитоксан, Эндоксан.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно, внутримышечно, внутрь, а также в полости.

Внутрь назначают по 0,05-0,2г (50-200мг) ежедневно в течение 2-3 недель; внутримышечно-по 0,2-0,4г 2-3 раза в неделю в течение 3-4 недель; внутривенно-по 0,6г на 1м2 поверхности тела 1 раз в 2 недели (на курс 3 дозы) или по 0,2-0,4г 2-3 раза в неделю в течение 3-4 недель.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,05г (N.10,50); лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,2 и 0,2г.

**Хранение:** список A. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше +10оС.

**Ифосфамид (Ifosfamide)**

**Синоним:** Холоксан.

**Способ применения и дозы:** применяют только внутривенно по 3,5-5 г/м2 1 раз в 2 недели или по 1,2-2 г/м2 в течение 3-5 дней каждые 3 недели или по 10 г/м2 1 раз в 3-4 недели.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для раствора для внутривенного введения во флаконах по 0,2; 0,5; 1 и 2г.

**Хранение:** список Б.

**Проспидин** (**Prospidinum)**

**Синонимы:** Проспидия хлорид.

**Способ применения и дозы:** применяют внутривенно, внутримышечно и местно.

При раке гортани и злокачественных новообразованиях глотки вводят внутривенно или внутримышечно 1 раз в день ежедневно или через день. Внутривенное применение обычно несколько более эффективно, чем внутримышечно. Начинают с разовой (она же и суточная) дозы 0,05г (50мг). При хорошей переносимости после 1-2 инъекций дозу увеличивают до 0,1г, а через 3-6 дней до 0,15-0,2г. Терапевтический эффект обычно развивается при общей дозе 2,5-3г. Однако курсовая доза может быть увеличена до 6г. В случае недостаточного эффекта от дозы 2,5-3,0г целесообразно одновременно назначить лучевую терапию.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов в ампулах по 0,05 г (для детей) и 0,1 г; 30% и 50% мазь в тубах по 15 и 30 г.

**Хранение:** список Б.

**Допан (Dopanum)**

**Синоним:** Хлорэтиламиноурацил.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь (после еды) по 0,006-0,01г (6-10мг) через каждые 5 дней (детям по 0,1-0,2мг/кг). Курс лечения состоит из 5-7 приемов препарата.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,002г (2мг) (N.35).

**Хранение:** список А

**Лофенал (**Lophenalum)

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь (после еды) в виде таблеток. Обычная доза для взрослых 0,6-1,2г в день (10-20 мг/кг). Курсовая доза 30-50г

**Форма выпуска:** таблетки по 0,3г (N.100).

**Хранение:** список А.

**Пафенцил (**Paphencylum)

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь в суточной дозе от 0,05-0,1г (в 4 приема с интервалами в 4-6 ч) ежедневно. В случае быстрого уменьшения количества лейкоцитов принимают 2-3 раза в неделю. Курсовая доза 0,6-3г (в среднем 1,5г на курс). В отдельных случаях ее повышают до 4г.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,025г (25мг)

**Хранение:** список А.

**Бендамустин (Bendamustin)**

**Синоним:** Цитостазан.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно в виде 0,25% раствора

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов.

**Хранение:** список А.

**Спиробромин (Spirobrominum)**

**Синонимы:** Диброспидия хлорид.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно или внутримышечно. Растворы готовят на изотоническом растворе натрия хлорида непосредственно перед введением.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов в ампулах по 0,1г.

**Хранение:** список А.

**Тиофосфамид (Thiophosphamidum).**

**Синонимы:** Тиотепа, ТиоТЭФ.

**Способ применения и дозы:** вводят внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, в полости (внутриплеврально, внутрибрюшинно, в мочевой пузырь).

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах и ампулах по 0,01г (10мг).

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре не выше +10оС.

**Бензотэф (Benzotephum)**

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно в дозе 0,024 (24мг) в 20мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Растворы готовят в асептических условиях непосредственно перед употреблением. Обычно вводят 3 раза в неделю, а при плохой переносимости (тошнота, рвота) интервалы между введениями увеличивают на 1-2дня. Курс лечения 15-20 введений. При быстром снижении уровня лейкоцитов и тромбоцитов число введений должно быть сокращено. Курс лечения заканчивают при уменьшении количества лейкоцитов до 3.109/л и тромбоцитов до 100.109/л.

**Форма выпуска:** порошок для инъекционных растворов во флаконах и ампулах по 0,024г (24мг)

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре не выше +5оС.

**Фторбензотэф (Phthorbenzotephum).**

**Способ применения и дозы:** вводят обычно внутривенно взрослым в разовой дозе 0,04г (40мг) через день. Непосредственно перед применением содержимое флакона растворяют (в асептических условиях) в 1мл 95% спирта и затем добавляют 19мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Общую дозу устанавливают индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Обычно доза лечения составляет 0,4-0,6г (в отдельных случаях ее увеличивают).

**Форма выпуска:** порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,04 (40мг)

**Хранение:** список А. В прохладном месте (не выше +10оС).

**Дипин (Dipinum).**

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно и внутримышечно. Растворы готовят ex tempore в 2 или 4мл изотонического раствора натрия хлорида (получают соответственно 1% или 5% раствор).

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок или пористая масса для инъекционных растворов во флаконах по 0,02г (20мг).

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре не выше +10оС.

**Имифос (Imiphosum).**

**Синоним:** Маркофан.

**Способ применения и дозы:** водят внутривенно и внутримышечно по 0,05г (50мг) обычно через день. При повышенной чувствительности и быстром снижении количества лейкоцитов в крови промежутки между инъекциями увеличивают до 2-4 дней. Общая доза имифоса на курс лечения составляет в среднем 0,5-0,65г. В случае рецидива можно проводить повторные курсы (в указанных выше дозах), но не ранее чем через 6 месяцев после окончания первого курса.

Непосредственно перед употреблением препарат растворяют в 10-20мл изотонического раствора натрия хлорида.

**Форма выпуска:** порошок для инъекционных растворов в ампулах по 0,05г (50мг).

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре не выше +5оС.

**Гексафосфамид (Hexaphosphamidum).**

**Способ применения и дозы:** применяют внутрь. Обычно суточная доза для взрослых составляет 0,02г (20мг). При числе лейкоцитов в крови не выше 100.10 9 /л начинают с 0,01г (10мг) в день, при отсутствии выраженного эффекта суточную дозу увеличивают до 0,02г. Обычно лечебное действие препарата развивается через 1-3 недели. При отсутствии терапевтического эффекта через 3-4 недели доза может быть постепенно увеличена, в отдельных случаях до 0,04-0,08г.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,01г (10мг) (N.100)

**Хранение:** список А.

**Фотрин (Photrinum)**

**Синонимы:** Фотретамин.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно, внутримышечно и в полости (внутрибрюшинно). Перед введением содержимое ампулы растворяют в 5 или 10мл изотонического раствора натрия хлорида. При хроническом лимфолейкозе вводят, начиная с разовой дозы 0,005г (5мг), через день. В дальнейшем при хорошей переносимости разовую дозу увеличивают до 0,01-0,015г (10-15мг). Суммарная доза колеблется в широких пределах в зависимости от тяжести заболевания и эффективности терапии.

При эритремии вводят по 0,04г (40мг) через день. На курс 0,28-0,36г (280-360мг). В случае рецидива курс лечения продолжают.

При гемодермиях вводят по 0,01-0,015г (10-15мг) в день 2-3 раза в неделю. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 0,02-0,025г (20-25мг). На курс лечения 0,15-0,2г (150-200мг).

При раке яичников вводят внутривенно или внутримышечно по 0,01-0,015г (10-15мг) через день либо внутривенно или внутримышечно с одновременным введением в брюшную полость в дозе 0,02-0,04г (20-40мг) однократно. Курсовая доза до 0,3г (300мг).

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов в ампулах по 0,02г (20мг).

**Хранение:** список Б. При температуре не выше +10оС.

**Продимин (Prodiminum)**

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь (после еды) в дозе 0,2-0,3г 1 раз в день в течение 25-30 дней, затем при получении терапевтического эффекта уменьшают дозу с учетом показателей периферической крови.

При хорошей переносимости и недостаточном терапевтическом эффекте суточная доза может быть увеличена до 0,4г. Обычно на курс лечения используют от 6-до 10г препарата (до 12г).

**Форма выпуска:** таблетки по 0,1г (100мг) (N.30,60).

**Миелосан (Myelosanum)**

**Синонимы:** Бусульфан, Милеран.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь. При хроническом миелолейкозе применяют в 1-й день в дозе 0,06мг/кг. Затем доза может быть увеличена до 0,004г (4мг) в сутки. Терапию прекращают при снижении количества лейкоцитов до 15-25.109/л. Снова назначают, если количество лейкоцитов превышает 50.109/л. При поддерживающей терапии применяют до 0,002г (2мг) в сутки, следя за количеством лейкоцитов (не менее 10.109/л). При полицитемии назначают обычно по 0,004-0,006г (4-6мг) в сутки в течение 4-6 недель.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,002г (2мг) (N.100)

**Хранение:** список А.

**Нитрозометилмочевина (nitrosomethylurea)**

**Синоним:** Метинур.

**Способ применения и дозы:** непосредственно перед введением содержимое флакона (0,1г препарата) растворяют в 5-10мл стерильной воды для инъекций. Вводят внутривенно по 6-10мг/кг (0,3-0,6г) 1 раз в 3 дня. Длительность курса около 1 месяца (8-10 инъекций). Курсы повторяют с перерывами в 3-4 недели.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,1г.

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре +5оС.

**Ломустин (Lomustin)**

**Синоним:** СииНУ.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь в дозе 100-130мг на м2 поверхности тела по 1 разу в 6 недель или по 75мг/ м2 каждые 3 недели.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,04г (40мг) (N.50); капсулы по 0,01; 0,04 и 0,1г (N. 20).

**Хранение:** список А

**Фотемустин (Fotemustin)**

**Синоним:** Мюстофоран

**Способ применения и дозы:** назначают строго внутривенно по 100мг/ м2 в1,8 и 15-й дни каждые 5-6 недель, затем в той же дозе 1 раз в 3 недели.

**Форма выпуска:** порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0, 208г в комплекте с растворителем.

**Хранение:** список А

**Кармустин (Carmustine)**

**Синоним:** БиКНУ.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно по 200мг/м2 однократно (впервые лечащимся больным) или по 75-100мг/м2 2 дня подряд каждые 6 недель. Препарат растворяют в 3мл прилагаемого растворителя и затем в 27мл стерильной воды для инъекций.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,1г. В комплекте с растворителем (3мл).

**Хранение:** список Б

**Нимустин (Nimustine)**

**Синоним:** Нидран.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно по 2мг/кг 1 раз в 5-6 недель или по 1мг/ м2 в 1-й и 8-й дни каждые 5-6 недель. Растворы готовят ex tempore на воде для инъекций из расчета 0,005г (5мг) в 1мл.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,05г (50мг).

**Хранение:** список Б.

**Дакарбазин (Dacarbazine)**

**Синоним:** Детицен

**Способ применения и дозы:** вводят только внутривенно (в 10-20мл изотонического раствора натрия хлорида) по 200-250 мг/ м2 1 раз в день в течении 5 дней с интервалом в 21 день; в комбинации с другими ЛС - по 100-150 мг/ м2 4-5 дней подряд, повторение курса через 28 дней.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,1г и 0,2г.

**Хранение:** список Б.

**Антиметаболиты**

**Метотрексат (Methotrexatum)**

**Синонимы:** Зексат, Трексан, Триксилем.

**Способ применения и дозы:** применяют внутрь, внутривенно, внутримышечно, интратекально. В качестве противоопухолевого средства назначают по 0,0025-0,005г (2,5-5мг) ежедневно до появления первых признаков токсичности, или по 0,015-0,02г (15-20мг) ежедневно в течение 4 дней, или по 0,025-0,03г (25-30мг) через день 4 раза.

Внутримышечно или внутривенно вводят по 0,4мг/кг ежедневно в течение 4 дней, или в той же дозе 1 раз в 5 дней в течение 4 недель, или по 30-40 мг/ м2 в 1-й и 8-й дни (при комбинированных режимах терапии).

Интратекально обычно вводят 0,012г (12мг).

**Форма выпуска:** таблетки по 0,0025; 0,005 и 0,01г (2,5; 5 и 10мг) (N. 20.50.100); лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,005; 0,02; 0,05; 0,1; 0,5 и 1Г; 0,25% и 0,1% растворы для инъекций во флаконах по 1 и 2мл, 1% - по 5мл, 2,5% - в ампулах по 1 и2мл и флаконах по 2,4,8,10, 20,40 и 200мл, 5% - во флаконах по 20мл; 10% концентрат во флаконах по 5,10 и 50мл.

**Хранение:** список Б.

**Меркаптопурин (Mercaptopurinum)**

**Синонимы:** Пуринетол.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь, взрослым начиная обычно с 2-2,5мг/кг в день, при необходимости увеличивая дозу до 5мг/кг в день (не более). Дозы соответствуют 0,05-0,075г (50-75мг) на м2 поверхности тела в день. Для поддерживающей терапии применяют обычно в дозах 1,5-2,5мг/кг. Суточную дозу меркаптопурина принимают обычно за один раз.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,05г (N.25).

**Хранение:** список А.

**Тиогуанин (Thioguaninum)**

**Синонимы:** Ланвис.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь по 0,075-0,2мг/ м2 в день (в 2 приема). Длительность курса лечения 5-7 дней и более в зависимости от режима применения, эффективности, переносимости.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,04г (N.25).

**Хранение:** список А.

**Фопурин (Phopurinum)**

**Синонимы:** Пумитепа.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно или внутримышечно. Перед употреблением содержимое ампулы растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида, стерильной воде для инъекций или в 0,5% растворе новокаина (для внутримышечного введения). Растворение препарата происходит мгновенно.

При остром лейкозе вводят ежедневно, начиная с 0,04г (40мг), затем при хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают на 0,01-0,02г (10-20мг) до 0,12г (для взрослого). Курсовая доза составляет 1-3г. Детям назначают по 0,005-0,03г (5-30мг) один раз в сутки; на курс лечения 0,5-0,7г.

При кожных ретикулезах (грибовидный микоз, ангиоретикулез Капоши и др.) вводят ежедневно, начиная с 0,02г и повышая дозу до 0,12г (120мг). На курс лечения 1,5-3,0г.

При ретинобластоме препарат вводят ежедневно внутримышечно, начиная с 0,005г (5мг) и увеличивая дозу до 0,04г (40мг); всего на курс до 45 инъекций.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок или пористая масса для инъекционных растворов в ампулах по 0,04г.

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре не выше +10оС.

**Фторурацил (Phthoruracilum)**

**Синонимы:** Фивофлу, Флуороурацил, Флурокс.

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно, внутриартериально и в полости.

Внутривенно вводят по 10-15 мг/кг в день курсами по 4-5 дней с интервалами в 4 недели, или по 15мг/кг (струйно) еженедельно (8-10 доз), или по 600 мг/ м2 в 1-й и 8-й дни (при комбинированной химиотерапии). Используют и другие схемы введения препарата.

**Форма выпуска:** 2,5% раствор для инъекций во флаконах по 10, 20,40 и 100мл и 5% -по 5,10, 20мл.

**Хранение:** список А. При температуре не выше +15оС до +25оС.

**Фторафур (Phthorafurum)**

**Синонимы:** Тегафур.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь, внутривенно и местно (ректально в виде суппозиториев и мази).

Внутрь применяют по 0,4г 2-3 раза в день в течение 3 недель с интервалами между курсами в 2 недели.

Внутривенно вводят по 30мг/кг ежедневно до курсовой дозы 30-40г или по 1-2г/ м2 капельно в течении 3-5 дней каждые 2 недели.

Ректально применяют по 1г ежедневно или через день в течении 5-10 дней.

Мазь наносят на пораженный участок кожи 2 раза в сутки в течении 3-4 недель, при необходимости курс повторяют через 1-1,5 месяца.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,2г (N.50) и 0,4г (N.100); 4% раствор (натриевой соли) в ампулах по 10мл; суппозитории ректальные по 1г; 5% мазь в тубах по 34г.

**Хранение:** список А.

**Цитарабин (Citarabinum)**

**Синонимы:** Алексан, Цитозар, Цитонал.

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно, подкожно, интратекально.

Внутривенно вводят инфузионно по 1-3мг/кг в течение от 1 до 10 суток, или 0,1г/ м2 каждые 12ч, или (сверхвысокие дозы) 3г/ м2 в течение3ч каждые 12ч (4 дозы).

При поражении оболочек головного мозга (при микозах) вводят интратекально по 30-50 мг/ м2 1-3 раза в неделю.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок или пористая масса для инъекционных растворов во флаконах по 0,1; 0,5 и 1к в комплекте с растворителем; 2%,5% и 10% растворы для инъекций и инфузий во флаконах по 5,10,20 и 25мл.

**Гемцитабин (Gemcitabine)**

**Синоним:** Гемзар.

**Способ применения и дозы:** вводят строго внутривенно по 1 - 1,25г/ м2 в 1,8,15-й дни ранее не леченным больным и по 0,8г/ м2 больным, уже подвергшимся химиотерапии.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,2 и 1г.

**Хранение:** список Б

**Флударабин (Fludarabin)**

**Синоним:** Флудара.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно по 0,025г (25мг) на 1/м2 поверхности тела ежедневно в течении 5 дней каждые 28 дней.

Раствор для инъекций готовят ex tempore, вводя во флакон 2мл воды для инъекций. Полученный раствор разводят в изотоническом растворе (0,9%) воды для инъекций: для болюсного введения - в 10-20мл; для инфузий - в 100мл (в течение 30мин).

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок во флаконах по 0,05г (50мг).

**Хранение:** список Б

**Капецитабин (Capecitabine)**

**Синоним:** Кселода.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь (через 30мин после еды) по 2,5г/ м2 в день (в 2 приема) в течение 2 недель, повторный курс спустя 1 неделю.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,15г (N.60) и 0,5г (N.120).

**Хранение:** список Б

**Ралтитрексид (Raltitrexed)**

**Синоним:** Томудекс.

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно по 2,5-3мг/ м2 1 раз в 3 недели (Т1/2 составляет 168ч), при необходимости вводят повторно.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,002 (2мг).

**Хранение:** список Б

**Синтетические противоопухолевые средства**

**разных химических средств**

**Цисплатин (Cisplatinum)**

**Синонимы:** Аксиплат, Бластолем, Кемоплат, Онкоплатин, Платамин, Платидиам, Платимит, Платинол, Цисаплат, Цисплатил.

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно. При монотерапии вводят обычно из расчета 20мг/ м2 ежедневно в течение 5 дней с интервалом в 3-4 недели, или 70-120 мг/ м2 1 раз в 3-4 недели, или 50-60мг/ м2 1 раз в неделю в течение 4 недель. Общее количество курсов определяют индивидуально.

Раствор для инъекций готовят из расчета 0,01 (10мг) сухого вещества на 10мл стерильной воды для инъекций, затем разводят его в 1л изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Вводят струйно (медленно) или в виде длительных инфузий (в течение 6-48ч).

**Форма выпуска:** лиофилизированная пористая масса или порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,01; 0,25 и 0,05г; 0,1% и 0,25% растворы для инфузий во флаконах по 10, 20,50,100 и 200мл.

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре не выше +10оС.

**Платин (Platinum)**

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно капельно (40 капель в минуту) в дозе 80-100мг/ м2 ежедневно в течение 4-5 дней. Курсы повторяют с интервалами в 3-4 недели (при отсутствии явлений интоксикации).

Растворы готовят непосредственно перед применением, растворяя содержимое ампулы соответственно в 5 и 10мл стерильной воды для инъекций и добавляя 400мл изотонического раствора натрия хлорида.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок или пористая масса для инъекционных растворов в ампулах по 0,015 и 0,03г (15 и 30мг).

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре не выше +10оС.

**Карбоплатин (Carboplatin)**

**Синонимы:** Бластокарб, Кемокарб, Параплатин, Циклоплатин.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно (в течение 15-60мин) взрослым из расчета 250-400мг/м2 1 раз в 4 недели или 100мг/ м2 в течение 5 дней каждые 4 недели.

Раствор для инъекций готовят непосредственно перед употреблением в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,05; 0,15; 0,2 и 0,45г; 1% раствор для инъекций во флаконах по 5,15,45 и 60мл.

**Хранение:** список Б.

**Оксалиплатин (Oxaliplatin)**

**Синоним:** Элоксатин.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно капельно (в течение 2-6ч) в средней дозе 130мг/м2 1 раз в 3 недели. При применении оксалиплатина (в отличие от цисплатина) не требуется проведение гипергидратации.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,05 и 0,1г.

**Хранение:** список Б.

**Прокарбазин (Procarbazine)**

**Синоним:** Натулан.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь взрослым по 0,1г/ м2 ежедневно (в 2 приема) в течение 2-3 недель, детям - по 0,05г/ м2 через день в течение 1 недели, затем по 1г/ м2 через день. Поддерживающая доза 1мг/кг ежедневно. Общая доза на курс лечения обычно составляет 4-7г.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,05г (50мг) (N.50).

**Хранение:** список А.

**Гидроксимочевина (Hydroxycarbamide)**

**Синонимы:** Гидреа, Гидроксикарбамид, Гидроксиурея.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь по 2-3,2 г/ м2 1 раз в 3 дня (6-7 доз) или по 20-30мг/кг ежедневно в течение 3 недель.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,5г (N.100).

**Хранение:** список Б.

**Митоксантрон (Mitoxantrone)**

**Синоним:** Новантрон.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно, внутрибрюшинно и внутриартериально.

Внутривенно назначают по 12мг/м2 1 раз в 3 недели или по 3мг/м2 в день в течение 1-5 дней с интервалом в 4 недели.

**Форма выпуска:** 0,2% раствор для инфузий во флаконах по 5; 10; 12,5 и 15мл.

**Хранение:** список А.

**Алтретамин (Altretamin)**

**Синоним:** Гексален.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь (после еды) по 0,26г/м2 в день (в 4 приема) в течение 1,2 или 3 недель с интервалом в 1-4 недели.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,05г (50мг) (N.10,40,60,80).

**Хранение:** список Б.

**Араноза (Aranozum)**

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно по 0,55 - 0,8г/м2 (в растворе глюкозы) в течение 3 дней подряд каждые 4 недели.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,5.

**Хранение:** список А.

**Алкалоиды, их производные и другие вещества**

**растительного происхождения, оказывающие цитостатическое действие**

**Винбластин (Vinblastinum)**

**Синонимы:** Велбе, Цитобластин.

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно и редко в полости. Взрослым внутривенно вводят струйно по 6-10мг/м2 1 раз в 1-2 недели (суммарная доза 0,1г/ м2) или капельно (до 2-3мг) в течение 24ч.

Детям назначают в средней дозе 0,075мг/кг (до 0,3мг/кг) 1 раз в неделю.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок или пористая масса для инъекционных растворов в ампулах и флаконах по 0,005 и 0,01г (5 или 10мг) в комплекте с растворителем.

**Хранение:** список А.

**Винкристин (Vincristinum)**

**Синонимы:** Онковин, Онкокристин, Цитокристин, Цитомид.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно и редко в полости. Внутривенно назначают взрослым по 1,4-1,5мг/ м2 (до 2мг), детям - 2мг/ м2 1 раз в неделю. В полости вводят по 1,5мг (после их осушения)

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,0005 и 0,001г (0,5 и 1мг) в комплекте с растворителем; 0,1% раствор во флаконах (ампулах) по 1,2,3 и 5мл.

**Хранение:** список А.

**Винорельбин (Vinorelbine)**

**Синоним:** Навельбин.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно (в течение 15-20мин). Обычная доза (при монотерапии) 25-30мг/ м2 1 раз в неделю.

Разводят ex tempore в 125мл изотонического раствора (0,9%) натрия хлорида.

**Форма выпуска:** 1% раствор во флаконах по 1 и 5мл.

**Хранение:** список Б.

**Виндезин (Vindesine)**

**Синоним:** Элдезин.

**Способ применения и дозы:** вводят строго внутривенно взрослым 3-4мг/ м2 1 раз в неделю; иногда капельно по 3мг/ м2 в сутки в течение 48ч или по 1,5мг/ м2 в сутки в течение 5 дней. После 3 введений делают перерыв на 2-3 недели.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,001 и 0,005г (1 и 5мл) в комплекте с растворителем.

**Хранение:** список Б.

**Иринотекан (Irinotecan)**

**Синоним:** Кампто.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно (в течение 30мин) из расчета 0,35г/ м2 1 раз в неделю.

**Форма выпуска:** 2% раствор для инфузий во флаконах по 2 и 5мл.

**Хранение:** список Б.

**Топотекан (Topotecan)**

**Синоним:** Гикамтин.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно капельно (в течение 30мин) в дозе 1,5мг/ м2 в сутки в течение 5 дней с перерывом в 16 дней (не менее 4 курсов).

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,004г (4мг).

**Хранение:** список Б.

**Колхамин (Colchaminum). Колхицин (Colchicinum).**

**Синоним колхамина:** Демекольцин.

**Синоним колхицина:** Колхикум-дисперт.

**Способ применения и дозы:** колхамин назначают внутрь (в виде таблеток) по 0,006-0,01 (6-10мг) 2-3 раза в день, общая курсовая доза 0,05-0,11г (50-110мг).

**Форма выпуска:** таблетки по 0,002г (2мг); 0,5%мазь в банках и тубах по 25г.

**Хранение:** список А.

**Колхаминова мазь.**

**Способ применения и дозы:** на поверхность опухоли и окружающую ткань в радиусе 0,5-1см наносят шпателем 1,0-1,5г мази, закрывают марлевой салфеткой и заклеивают лейкопластырем. Повязку меняют ежедневно, при этом тщательно удаляют остатки мази после предыдущей обработки и распадающуюся опухолевую ткань, производят туалет в окружности опухоли. Распад опухоли начинается обычно после10-12 процедур. Курс лечения продолжается 18-25 дней и лишь в некоторых случаях при эндофитных формах) - до 30-35 дней. После прекращения нанесения мази накладывают в течение 10-12 дней асептическую повязку и производят тщательный туалет раны.

**Колхицин.**

**Способ применения и дозы:** при острых приступах подагры назначают внутрь (в виде таблеток) в 1-й день 0,001г (1мг) утром и 0,002г (2мг) вечером, во 2-й и 3-й дни - по 0,001г утром и вечером, в дальнейшем (а также для профилактики приступа) по 0,001г вечером (суммарная доза 0,01г).

При периодической болезни, осложненной амилоидозом, применяют длительно 9до 5 лет и более) по 0,001-0,003г (чаще по 0,001-0,0015г) в сутки.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,001г (1мг) (N. 20); драже по 0,0005г (0,5мг) (N. 20) и 0,0156г (15,6мг).

**Хранение:** список А.

**Подофиллин (Podophyllinum)**

**Способ применения и дозы:** при папилломатозе гортани у детей сначала удаляют папиллому хирургическим путем, затем 10раз в 2 дня смазывают участок слизистой оболочки на месте удаления 15% спиртовым раствором подофиллина. Курс лечения 14-16 процедур. Детям до 1 года препарат следует назначать с осторожностью.

Взрослым смазывают гортань 30% спиртовым раствором подофиллина 10 раз, затем удаляют папилломы и вновь смазывают 20 раз. При отсутствии воспалительной реакции процедуры назначают ежедневно, при ее наличии - 1 раз в 2-3 дня.

При небольших типичных и атипичных папиллярных фиброэпителиомах в мочевой пузырь вводят (через катетор) 100мл 1%, 4%, 8% или 12% суспензии подофиллина в вазелиновом масле на 30-40 мин или на 1-2ч с недельным перерывом (после вливания больной должен некоторое время лежать на одном, затем на другом боку).

**Форма выпуска:** порошок в банках оранжевого стекла по 100 и 200г.

**Хранение:** список А.

**Подофиллотоксин (Podophyllotoxin)**

**Синонимы:** Кондилайн, Кондилин.

**Способ применения и дозы:** применяют местно при наружных остроконечных генитальных кондиломах (у мужчин и женщин).

На каждую кандилому наносят (с помощью аппликатора) 0,5% раствор 2 раза в день (утром и вечером) в течение 3 дней каждую неделю. Средняя продолжительность курса 4 недели.

**Форма выпуска:** 0,5% для наружного применения во флаконах по 3,5мл.

**Хранение:** список А.

**Этопозид (Etoposide)**

**Синонимы:** Вепезид, Ластет, Фитозид, Этозид, Этопос.

**Способ применения и дозы:** применяют внутрь и внутривенно.

Внутривенно (медленно) вводят по 50-100 мг/ м2 ежедневно в течение 5 дней с интервалом в 3 недели, или по 100-125мг/ м2 в 1,3 и 5-й дни через 3 недели или 200мг/ м2 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Внутрь назначают по 60-300мг/ м2 ежедневно в течение 5 дней каждые 2-4 недели.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,025; 0,05 и 0,1г (N.10, 20); 2% раствор для инъекций в ампулах по 5мл; 2% концентрат для раствора для инъекций и для приема внутрь во флаконах по 2,5; 5; 10; 20 и 25мл.

**Хранение:** список Б.

**Тенипозид (Teniposide)**

**Синоним:** Вумон.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно и в мочевой пузырь.

Внутривенно назначают по 50-80мг/ м2 в течение 5 дней с 2-недельным интервалом, или по 100мг/ м2 в 1,2 и 3-й дни каждые 3 недели, или по 130-150 мг/ м2 1 раз в неделю (детям) в течение 4 недель.

В мочевой пузырь вводят по 0,05г (50мг) в 50мл 0,9% раствора натрия хлорида.

**Форма выпуска:** 1% раствор в ампулах по 5мл.

**Хранение:** список Б.

**Паклитаксел (Paclitaxel)**

**Синонимы:** Абитаксел, Интаксел, Митотакс, Таксол, Ютаксан.

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно в виде длительных инфузий (3 или 24ч) в дозах 175-200 мг/ м2 (при комбинированных режимах-135-150 мг/ м2) 1 раз в 3 недели.

Раствор для инфузий готовят на 5% растворе глюкозы или изотоническом (0,9%) растворе натрия хлорида до концентрации 0,3-1,5 мг в 1мл.

**Форма выпуска:** 0,6% концентрат для инфузий во флаконах по 5,17 и 35мл.

**Хранение:** список Б.

**Доцетаксел (Docetaxel)**

**Синоним:** Таксотер.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно медленно (в течение 1ч) в дозе 100 мг/ м2 1 раз в неделю. В случае выраженных побочных явлений дозу уменьшают до 50-75 мг/ м2.

Раствор для инфузий готовят из концентрата, разводя его в изотоническом (0,9%) растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы.

**Форма выпуска:** 4% концентрат для инфузионных растворов во флаконах по 7 и 15мл в комплекте с растворителем (водный раствор этилового спирта).

**Хранение:** список Б.

**Противоопухолевые антибиотики**

**Дактиномицин (Dactinomycinum)**

**Синонимы:** Актиномицин Д, Космеген.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно (в виде 0,05% раствора) по 0,3 мг/ м2 в течение 5 дней (каждый день или через день) или по 1 мг/ м2 капельно 9в течение 2-3ч) 1 раз в 4 недели.

**Форма выпуска:** 0,05% раствор для инъекций в ампулах по 1мл (0,5мг препарата); лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,0005г (0,5мг).

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре не выше +10оС.

**Рубомицина гидрохлорид (Rubomycini hydrochloridum)**

**Синонимы:** Даунозом, Даунорубицин, Церубидин.

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно (при подкожном и внутримышечном введении возможны инфильтраты и некрозы).

Растворы готовят перед употреблением, разводя содержимое флакона в 10мл изотонического раствора натрия хлорида.

Взрослым вводят по 50-100мг/м2 1 раз в 3 недели, или по 30-60мг/ м2 ежедневно в течение 3-5 дней (интервалы между циклами 7-15 дней), или в той же дозе 1 раз в 5-7 дней (курсовая доза 0,5г), или (режим высоких доз) по 180 мг/ м2 1 раз в месяц (суммарная доза 550 мг/ м2).

Детям назначают по 20-30 мг/ м2 (1-1,5мг/кг) в сутки по схеме для взрослых.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,02 и 0,04г.

**Хранение:** список А.

**Идарубицин (Idarubicin)**

**Синоним:** Заведос.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь и внутривенно.

Внутривенно взрослым вводят по 12мг/м2, детям по 10 мг/м2 ежедневно в течение 3 дней каждые 3-4 недели.

Внутрь назначают в дозе 30 мг/м2 (в комбинации с другими препаратами-15 мг/м2) в течение 3 дней каждые 3 недели.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,005; 0,01 и 0,025г (5,10 и 25мг); порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,005г (5мг).

**Хранение:** список А.

**Доксорубицина гидрохлорид (Doxorubicini hydrochloridum)**

**Синонимы:** Адриамицин, Адрибластин, Аксидоксо, Бластоцин, Доксолем, Доксорубифер, Растоцин.

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно, внутриартериально и в мочевой пузырь.

Внутривенно назначают по 60-75 мг/м2 1 раз в 3 недели или 25-30 мг/м2 1 раз в неделю (3 дозы с 4-хнедельным интервалом).

В мочевой пузырь вводят по 0,05г (50мг) в 50мл дистиллированной воды на 1ч ежедневно в течение 10 дней.

Суммарная доза препарата не должна превышать 550 мг/м2, для больных, получавших ранее лучевую терапию на область легких и средостения,-400 мг/м2.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов и местного применения во флаконах по 0,01 и 0,05г (10 и 50мг); 0,2% концентрат для инфузионных растворов в ампулах по 5мл и флаконах по 5 и 25мл.

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре не выше +10оС.

**Карминомицин (Carminomycinum)**

**Синоним:** Карубицин.

**Способ применения и дозы:** вводят в двух вариантах лечебного режима внутривенно (при попадании под кожу возможен некроз тканей)

При "продленном" режиме назначают взрослым по 0,01-0,015г (5-7 мг/м2 или 0,15-0,2 мг/кг) 2 раза в неделю; курсовая доза 0,06-0,075г (35-45 мг/м2), интервал между курсами 4 недели. Для больных, получавших ранее интенсивную химеотерапию или лучевую терапию, курсовая доза не должна превышать 0,05г (разовая - 0,01г). Детям назначают из расчета 0,15мг/кг.

При "коротком" режиме препарат вводят по 0,005-0,01г (3-5 мг/м2 или 0,1-15мг/кг) ежедневно в течение 5 дней; на курс 20-25 мг/м2, интервал между курсами 3-4 недели. Назначают также карминомицин между курсами по 0,005г (5мг) ежедневно в течение 5 дней с последующим перерывом в 2 недели. Затем проводят очередной курс - по 0,005г ежедневно в течение 3-5 дней.

При лейкопении (не менее 2.109/л) и тромбоцитопении (менее100.109/л) рекомендуется при следующем курсе уменьшить дозу на 25-50%.

Растворы карминомицина готовят непосредственно перед применением. Содержимое флакона (0,005г) растворяют в 10мл изотонического раствора натрия хлорида.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,005г (5мг).

**Хранение:** список А.

**Эпирубицин (Epirubicin)**

**Синонимы:** Фарморубицин, Эпилем.

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно (вводят в течение 3-5 мин) в дозе 30 мг/м2 в день в течение 1-3 дней с интервалом в 3 недели или 100 мг/м2 1 раз в 3 недели. Курсовая доза 1 г/ м2.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,01 и 0,05 (10 и 50мг).

**Хранение:** список Б.

**Оливомицин (Olivomycinum)**

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно. Подкожно и внутримышечно не вводят из-за возможности образования инфильтратов и некроза тканей. При приеме внутрь плохо всасывается.

Вводят взрослым, начиная с дозы 0,005г (5мг). Если больной хорошо перенес первое введение, дозу увеличивают до 0,01г (10мг), затем постепенно до 0,015г (15мг) на введение (примерно 0,25 мг/кг). Вводят медленно (в течение 2-3 мин) или капельно. Инъекции повторяют каждые 48ч. Всего на курс (10-20 введений) 0,15-0,3г препарата. При благоприятных результатах курс лечения можно повторить через 1-1,5 месяца.

Детям вводят, начиная с дозы 0,1мг/кг. Постепенно ее увеличивают до 0,2-0,25мг/кг; на курс лечения 2-5мг/кг.

Растворы натриевой соли оливомицина готовят непосредственно перед инъекцией, разводя содержимое флакона (0,02г препарата) в 10-15мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида.

**Форма выпуска:** пористая масса для инъекционных растворов во флаконах по 0,02г (20мг).

**Хранение:** список А.

**Брунеомицин (Bruneomycinum)**

**Синоним:** Руфокромомицин.

**Способ применения и дозы:** вводят строго внутривенно (при попадании под кожу возможен некроз тканей).

Взрослым назначают по 0,2-0,4мг 2-3 раза в неделю. На курс лечения 2-4мг.

Детям вводят в дозе 5-10мг/кг 2 раза в неделю. Курсовая доза составляет 40-60мг/кг. Через 1,5-2 месяца могут быть проведены повторные курсы лечения, причем дозы уменьшают по сравнению с первым курсом на 25-50%.

Непосредственно перед применением содержимое флакона (0,5мг) растворяют в 20мл изотонического раствора натрия хлорид.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,0005г (0,5мг).

**Хранение:** список А.

**Митомицин (Mitomycin)**

**Синоним:** Мутамицин.

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно, внутриартериально, внутриплеврально, внутрибрюшинно и в мочевой пузырь.

Внутривенно капельно вводят по 2мг/кг ежедневно в течение 5 дней (курсы повторяют с интервалом в 2 дня) или по 10мг/м2 1 раз в 2-3 недели (в составе комбинированной терапии).

Внутриартериально, внутриплеврально и внутрибрюшинно назначают по 0,002-0,01г (2-10мг) 1 раз в день.

В мочевой пузырь вводят 0,02-0,06г (20-60мг) в 20-40мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в неделю в течение 6-8 недель.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,002; 0,005; 0,01; 0,02 и 0,04г (2,5,10,20 и 40мг).

**Хранение:** список А.

**Реумицин (Reumycinum)**

**Способ применения и дозы:** вводят эндолюмбально (или) внутривенно. Раствор готовят непосредственно перед применением. Для эндолюмбального введения содержимое флакона (0,02г препарата) растворяют в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Для внутривенного введения к содержимому флакона (0,1г) добавляют 200мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

Назначают с эндолюмбального введения 0,0025г (2,5мг) или внутривенного 0,1г (100мг). При хорошей переносимости постепенно увеличивают дозы до 0,005-0,01г (5-10мг) или 0,2-0,3г (200-300мл) соответственно. Эндолюмбальные введения производят через каждые 48ч до суммарной дозы 0,05г (50мг). В вену вводят ежедневно в течение 10-12 дней до суммарной дозы 1-2г. Курсы повторяют через 2-2,5месяца.

**Форма выпуска:** пористая масса для инъекционных растворов во флаконах по 0,02 и 0,1г (20 и 100мг).

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре не выше +10оС.

**Блеомицин (Bleomycin)**

**Синонимы:** Бленамакс, Блеоцин, Пинъянмицин.

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно, внутримышечно, подкожно и в полости.

Для инъекций применяют свежеприготовленные растворы.

Для внутривенных инъекций препарат разводят в 20мл изотонического раствора натрия хлорида; вводят медленно (не быстрее чем в течение 5 мин). Для внутримышечных инъекций разводят в 5-10мл изотонического раствора натрия хлорида; при болезненности вводят предварительно 1-2мл 1-2% раствора новокаина.

Парентерально вводят взрослым обычно в дозе 0,015г (15мг) ежедневно в течение 5 дней, или 0,03г через день (3-4 дозы на цикл), или в той же дозе внутривенно капельно в течение 5 суток, или 1 раз в неделю в течение 12 недель; в полости вводят по 0,06г. Суммарная доза до 0,3г.

Лицам старческого возраста блеомицин вводят в меньшей дозе (по 0,015г 2 раза в неделю). Детям препарат следует назначать с осторожностью, снижая дозу в соответствии с массой тела.

**Форма выпуска:** порошок для инъекционных растворов в ампулах по 0,015г (15мг) или МЕ в комплексе с растворителем (20мл изотонического раствора натрия хлорида).

**Хранение:** список А.

**Блеомицетина гидрохлорид (Bleomycetini hydrochloridum)**

**Способ применения и дозы:** вводят внутривенно, внутримышечно, а также в полости.

Непосредственно перед применением содержимое флакона растворяют для внутримышечного введения в 3-5мл, для внутривенного – в 20мл, для внутриполостного - в 40мл изотонического раствора натрия хлорида.

Используют разные режимы внутривенного или внутримышечного введения: а) по 0,015г (9мг/м2) 3 раза в неделю в течение 4-5 недель; б) по 0,03г 2 раза в неделю в течение 4 недель; в) по 0,03г ежедневно в течение 5-6 дней. При достижении лечебного эффекта проводят повторные курсы по избранному режиму с интервалом в 3-4 недели.

Внутриполостное введение рекомендуется при плевритах и асцитах у больных раком яичников, молочной железы, легкого (вводят 0,05-0,06г после эвакуации из полости жидкости).

**Форма выпуска:** порошок для инъекционных растворов во флаконах и ампулах по 0,005г (5мг).

**Хранение:** список А. В защищенном от света месте при температуре не выше +10оС.

**Ферменты, применяемые для лечения онкологических заболеваний**

**L-Аспарагиназа (Asparaginasum)**

**Синонимы:** Краснитин, Лейназа.

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно (струйно или в виде медленной инфузии), внутримышечно и интратекально.

Внутривенно и внутримышечно вводят по 6000-10000 МЕ/м2 ежедневно или через день до общей дозы 300000-400000 МЕ.

Интратекально (при лейкемических менингитах, резистентных к метотрексату) назначают по 3000 МЕ/ м2.

Для струйного введения содержимое флакона разводят в 20-40мл, а для капельного (в течение 30-40мин) - в 150мл изотонического раствора натрия хлорида.

Если на 3-й неделе улучшения не наблюдается, то лечение L-аспарагиназой данного больного следует считать малоперспективным.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 3000 и 10000МЕ.

**Хранение:** список Б. При температуре не выше +100С.

**Пэгаспаргаза (Pegaspargasa)**

**Синоним:** Онкаспар

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно и внутримышечно взрослым и детям с площадью поверхности тела более 0,6 м2 по 2500 МЕ/м2, менее 0,6 м2 - по 82,5 МЕ/кг каждые 14 дней.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций во флаконах по 5 мл (3750 МЕ)

**Интерфероны и интерлейкины**

**Альдеслейкин (Aldeslenkin)**

**Синоним:** Пролейкин

**Способ применения и дозы:** назначают внутривенно капельно из расчета 1 мг/ м2 в сутки; вводят в виде непрерывной инфузии на протяжении 5 дней, затем после 2-6-дневного перерыва повторяют инфузии в течении 5 дней (один индукционный цикл). Через 3 недели цикл повторяют. В зависимости от эффективности и переносимости проводят до 4 циклов.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по1,2 мг (18 000 000 МЕ/мг).

**Хранение:** список А.

**Гормональные препараты**

**Медротестрона пропионат (Medrotestroni propionas)**

**Синонимы:** Дростанолон, Метилдигидротестостерона пропионат

**Способ применения и дозы:** вводят внутримышечно ежедневно: в период активного метастазирования - по 0,1 г в день, при ремиссии - по 0,05 г в день. Применяют препарат длительно.

**Форма выпуска:** 5% масляный раствор в ампулах по 1 мл.

**Хранение:** список Б.

**Пролотестон (Prolotestonum)**

**Способ применения и дозы:** вводят внутримышечно глубоко по 0,35-0,7 г (1-2 мл 35% раствора) 1 раз в 2 недели в течение длительного времени.

**Форма выпуска:** 35% масляный раствор в ампулах по 1 мл.

**Хранение:** список Б.

**Фосфэстрол (Phosphoestrolum)**

**Синоним:** Хонван

**Способ применения и дозы:** Назначают внутривенно и внутрь. Обычно лечение начинают с ежедневного внутривенного введения 0,5-1,5 г. Вводят медленно или капельно, разводя в 5% растворе глюкозы (при положении больного лежа), в течение 10 дней, затем по 0,25 г 10-20 дней. В особых случаях применяют ежедневно длительно.

**Форма выпуска:** 6% раствор в ампулах по 5 мл; таблетки по 0,1 и 0,12 г (№ 30)

**Хранение:** список Б.

**Хлортрианизен (Chlortianisenum)**

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь по 0,012 г 2-3 раза в день. Лечение проводят длительно. При метастазах дополнительно применяют преднизолон: в первые 3 дня - по 12 мг 3 раза в день, на 4-5-й день - 2 раза в день, затем в течение 7 дней - 1 раз в день, а начиная с 13 дня - по 5 мг в день в течение 40 дней. Такие курсы проводят 1-2 раза в год.

Максимальные дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,012 г, суточная - 0,048 г.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,012 г

**Хранение:** список Б.

**Полиэстрадиола фосфат (Polyestradiol phosphate)**

**Синоним:** Эстрадурин

**Способ применения и дозы:** вводят внутримышечно глубоко. При раке предстательной железы назначают по 0,16 - 0,32 г 1 раз в месяц в течение 2 - 3 месяцев, затем дозу уменьшают до 0,04 - 0,08 г (40 - 80 мг) в месяц. Применяют длительно.

**Форма выпуска:** лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,08 г (80 мг) в комплекте с растворителем в ампулах по 2 мл.

**Хранение:** список Б.

**Эстрамустин (Estramustin)**

**Синоним:** Эстрацит

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь и внутривенно.

Внутрь применяют (за 1 ч до или 2 ч после еды, запивая водой) по 0,56 - 0,84 г (4 - 6 капсул) 2 раза в день. Не следует одновременно употреблять молоко, молочные продукты и применять препараты, содержащие кальций. При отсутствии эффекта в течение 3 - 4 недель лечение прекращают.

Внутривенно вводят струйно или капельно в дозах 0,3 - 0,45 г/м2 в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 3 ч ежедневно на протяжении 3 недель; поддерживающая доза 0,3 г/м2 2 раза в неделю длительно.

После внутривенного введения препарата следует ввести (не вынимая иглы) небольшое количество 5% раствора глюкозы (для промывания иглы).

**Форма выпуска:** капсулы по 0,14 г (№100); лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,3 г.

**Хранение:** список Б. при температуре не выше + 250 C.

**Гестонорона капронат (Gestonorone caproate)**

**Синоним:** Депостат

**Способ применения и дозы:** вводят внутримышечно по 0,2 - 0,4 г (200 - 400 мг) 1 раз в неделю. Перед введением раствор подогревают в ампуле до температуры тела. При лечении мужчин рекомендуется 2 - 3 месячный курс, при возобновлении симптомов курс повторяют. Женщинам препарат вводят длительно.

**Форма выпуска:** 10% раствор в масле (с добавлением бензилбензоата) в ампулах по 2 мл (0,2 г).

**Хранение:** список Б.

**Медроксипрогестерон (Medroxyprogesteronum)**

**Синонимы:** Вераплекс, Депо-Провера, МПА, Провера, Фарлутал, Циклотал.

**Способ применения и дозы:** применяют внутрь, внутримышечно и в виде аэрозоля.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,005; 0,01; 0,1; 0,25 и 0,5 г (5, 10, 100, 250 и 500 мг); гранулы по 0,2; 0,5 и 1 г; 15% суспензия для инъекций во флаконах по 1; 3,3 и 6,7 мл и в одноразовых шприцах по 1 мл и 20% - во флаконах по 2,5 и 5 мл; дозируемый аэрозоль.

**Хранение:** список Б.

**Тамоксифен (Tamoxifenum)**

**Синонимы:** Билем, Зитазониум, Интам, Йеноксифен, Новофен, Нолвадекс, тамифен, Тамоксен, Тамоксифенбене, Тамофен, Цемид.

**Способ применения и дозы:** при раке эндометрия и молочной железы применяют внутрь в виде таблеток по 0,01 г (10 мг) 2 раза в день или по 0,02 - 0,03 г 1 раз в день. При раке почки можно увеличить дозу до 0,1 г в сутки. При ановуляторном бесплодии назначают по 0,01 г 2 раза в день в течение 4 дней подряд, начиная со 2-го дня менструального цикла (при последующих 4-дневных циклах дозу иногда увеличивают до 0,02 - 0,04 г 2 раза в день).

**Форма выпуска:** таблетки по 0,01 и 0,02 г (№ 10, 20, 30, 60, 100) и 0,03 и 0,04 г (№10, 30).

**Хранение:** список Б.

**Торемифен (Toremifene)**

**Синоним:** Фарестон

**Способ применения и дозы:** обычная доза 0,06г (60 мг) ежедневно, при необходимости - до 0,24 г (240 мг) в день (2 раза по 0,12 г). В больших дозах иногда успешно применяется при недостаточности эффективности гормональных и цитостатических препаратов.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,02 г (№30, 100) и 0,06 (№60).

**Хранение:** список Б.

**Флутамид (Flutamide)**

**Синонимы:** Нифтолид, Флулем, Флутакан, Флутаплекс, Флуцином, Фругил.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь по 0,25 г (1 таблетка) 3 раза в день. Лечение проводят длительно (в зависимости от течения заболевания).

**Форма выпуска:** таблетки по 0,25 г (№ 21, 84, 90, 100).

**Хранение:** список Б.

**Ципротерон (Cyproterone)**

**Синонимы:** Андрокур, Ципроплекс

**Способ применения и дозы:** применяют внутрь в виде таблеток после еды, запивая жидкостью. Начальная доза для мужчин 0,05 г 2 раза в день; при необходимости ее увеличивают до 0,1 г 2 - 3 раза в день. Женщинам назначают по 0,05 г 2 раза в день; детям - по 0,025 - 0,05 г 2 раза в день.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,01 г (№ 15) и 0,05 г (№15, 20, 50); 10% раствор в масле в ампулах по 3 мл.

**Хранение:** список Б.

**Финастерид (Finasteride)**

**Синонимы:** Проскар, Финаст.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь по 0,005 г (до или после еды) 1 раз в день в течение нескольких месяцев.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,005 г (№ 10, 28, 30).

**Хранение:** список Б.

**Бикалутамид (Bicalutamide)**

**Синоним:** Касодекс

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь по 0,05 - 0,15 г 1 раз в день ежедневно. Обычно применяют в сочетании с гозерелином.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,05 и 0,15 г (№28).

**Хранение:** список Б.

**Пермиксон (Permixon)**

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь (во время еды) по 0,16 г 2 раза в сутки.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,08 г (№60); капсулы по 0,16 г (№30).

**Хранение:** список Б.

**Простаплант (Prostaplant)**

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь (не разжевывая, с небольшим количеством воды) по 1 капсуле 1 раз в день.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,32 г (№30).

**Хранение:** список Б.

**Анастрозол (Anastrozole)**

**Синоним:** Аримидекс

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь по 0,001 г 1 раз в день.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,001г (№ 14, 28).

**Хранение:** список Б.

**Летрозол (Letrozole)**

**Синоним:** Фемара

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь по 0,0025 г (2,5 мг) 1 раз в день длительно (5 - 10 лет и более).

**Форма выпуска:** таблетки по 0,0025 г (2,5 мг) (№30).

**Хранение:** список Б.

**Хлодитан (Chloditanum)**

**Синоним:** Митотан.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь (через 15 - 20 минут после еды), начиная с 2 - 3 г в сутки в первые 2 - 3 дня, затем из расчета 0,1 г/кг в сутки. Суточную дозу делят на 3 приема. Средняя курсовая доза 200 - 300 г. После приема каждых 80 - 100 г допускается перерыв в 2-3 дня.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,5 г (№100).

**Хранение:** список Б.

**Аминоглютемид (Aminoglutemide)**

**Синонимы:** Мамомит, Ориметен.

**Способ применения и дозы:** назначают внутрь (во время еды) по 0,125 - 0,25 г 2 - 4 раза в день. Принимают ежедневно длительно.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,25 г (№50, 100)

**Хранение:** список Б.

## Обзор современных противоопухолевых средств

ТЕМОДАЛ - ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

М.Е. Абрамов

ГУ РОНЦ им.Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Темодал - перспективный препарат для лечения диссеминированной меланомы кожи. Диссеминированная меланома кожи является чрезвычайно опасным заболеванием, характеризующимся быстрым развитием, ранним метастазированием и недостаточной эффективностью современных лечебных методов. Определенные перспективы в лечении меланомы наметились с внедрением в клиническую практику цитостатического препарата второго поколения из класса имидазотетразинов - Темодала (темозоломида). Важным достоинством Темодала является способность легко проникать через гематоэнцефалический барьер и избирательно накапливаться в ткани опухоли, что чрезвычайно важно при лечении метастазов меланомы и других злокачественных новообразований в головной мозг, а также опухолей головного мозга. Подчеркивается способность Темодала улучшать качество жизни таких больных. Рассматривается эффективность применения Темодала в качестве монотерапии и в составе различных химиотерапевтических режимов. Обсуждается возможность использования этого препарата в схемах биохимиотерапии (в сочетании с различными цитокинами).

Меланома кожи является чрезвычайно опасным заболеванием, характеризующимся быстрым развитием, ранним метастазированием и недостаточной эффективностью современных лечебных методов. В настоящее время практически во всех странах мира наблюдается рост заболеваемости населения меланомой кожи.

Несмотря на отдельные успехи, достигнутые в лечении диссеминированной меланомы кожи за последние десятилетия, эта проблема актуальна и в настоящее время. Эффективность химио- и иммунотерапии остается достаточно низкой. Сведения о необычайно высоких результатах лечения с использованием какой-либо новой схемы, достигнутых в небольших группах пациентов, не подтверждаются в дальнейшем при проведении крупных многоцентровых исследований. Ремиссии, достигнутые при лечении отдельных больных меланомой, как правило, кратковременны. Серьезной проблемой остаются прогнозирование и преодоление резистентности опухолевых клеток к цитостатическим препаратам.

Основным направлением работы большинства исследователей, занимающихся лечением диссеминированной меланомы, является поиск новых эффективных цитотоксических препаратов и лекарственных комбинаций.

В настоящее время клиническое значение при лечении меланомы кожи имеет лишь небольшая группа химиопрепаратов, эффективность которых при монотерапии превышает 10%.

Одним из наиболее активных препаратов, эффективность которого при меланоме считается эталонной, является дакарбазин (5- [3,3-димилил-1-триазенил] -1Н-имидазол-4-карбоксамид). Это препарат синтетического происхождения. Его механизм действия обусловлен, главным образом, блокированием алкилтрансферазы. Дакарбазин остается основным средством лечения меланомы как в моно-, так и в полихимиотерапии на протяжении последних 20 лет. Эффективность дакарбазина в монотерапии составляет около 20% с широким спектром токсичности.

В 1984 г. Stevens и соавт. синтезировали новый цитостатический препарат второго поколения из класса имидазотетразинов - Темодал (темозоломид). Основными механизмами противоопухолевого действия Темодала являются метилирование ДНК и реакция алкилирования в O6 позиции гуанина с дополнительным алкилированием в позиции N7.

При приеме внутрь Темодал быстро абсорбируется и претерпевает спонтанный гидролиз с образованием активного метаболита MTIC. Его биодоступность составляет практически 100%. В отличие от дакарбазина превращение Темодала в активный метаболит не требует прохождения препарата через печень. Это уникальное свойство Темодала устраняет влияние индивидуальных колебаний биохимического метаболизма на его фармакокинетику.

Другой важной особенностью Темодала является его способность легко проникать через гематоэнцефалический барьер и избирательно накапливаться в ткани опухоли. Концентрация препарата в спинномозговой жидкости по отношению к концентрации в плазме составляет 29,4%, а через 4 часа увеличивается до 40%, что выгодно отличает Темодал от дакарбазина, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Возможно, что замена дакарбазина Темодалом в лекарственных схемах лечения позволит снизить частоту возникновения метастазов меланомы в ЦНС и расширить показания к назначению некоторых режимов химиотерапии.

Следует отметить низкую токсичность Темодала. Из проявления негематологической токсичности отмечаются незначительные тошнота и рвота (у 30% больных), которые полностью купируются назначением стандартных антиэметиков.

Гематологическая токсичность проявляется в основном лейкопенией и тромбоцитопенией, которые предсказуемы и легко обратимы. Миелосупрессия III-IV степени была отмечена в 5-11% случаях. Кумулятивной токсичности не выявлено. Снижение количества гранулоцитов и тромбоцитов наблюдается на 21-22-й день применения Темодала, и только у 5-8% пациентов может потребоваться редукция дозы при первых курсах.

В связи с удобством и простотой применения (прием внутрь), низким профилем токсичности Темодал рекомендуется использовать в амбулаторном режиме.

Другой важной особенностью Темодала является способность поддерживать качество жизни пациентов на достаточно высоком уровне. Больные, которым показано лечение этим препаратом зачастую относятся к наиболее тяжелой категории. Опухоли головного мозга, метастазы в головной мозг дают удручающую клиническую картину, поэтому очень важно, что по данным большинства авторов, приблизительно через 10 дней после начала лечения Темодалом наблюдается ослабление неврологической симптоматики.

Одним из важнейших механизмов действия этого препарата является его способность подавлять активность ряда ферментов, ответственных за репарацию ДНК. Обнаружено, что терапевтический эффект алкилирующих агентов и препаратов из группы нитрозомочевины связан с образованием производных O6-алкилгуанина. Эти производные во время репликации ДНК связываются с тимидином вместо цитозина, блокируя в конечном итоге пролиферацию клеток и вызывая их гибель. Эффективность цитотоксического действия указанных препаратов определяется действием пострепликативной системы репарации последовательностей O6-метилгуанин/тимидин. Белок O6-алкилгуанин-ДНК алкилтрансфераза (АГТ) отвечает за репарацию повреждений, вызванных O6-алкилгуанином. Этот фермент осуществляет перенос алкильной группы с O6 атома гуанина ДНК на свой остаток цистеина. При этом ДНК возвращается к нормальному немодифицированному состоянию, одновременно происходит инактивация АГТ.

Было показано, что чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии зависит от уровня АГТ. Установлено, что дакарбазин и еще в большей степени Темодал способствуют снижению уровня АГТ в опухоли, что усиливает противоопухолевый эффект.

Эффективность Темодала в лечении метастатической меланомы была доказана в одном из ранних исследований, в котором препарат назначался 55 больным. Объективный ответ был отмечен у 21% пациентов (5% - полная и 16% - частичная ремиссия), еще у 14% больных наблюдалась стабилизация болезни. Медиана выживаемости при наличии объективного ответа и неэффективности лечения составляла 14,5 и 4,5 месяца соответственно.

В III фазе изучения сравнительной эффективности лечения диссеминированной меланомы Темодалом и дакарбазином была показана равная эффективность препаратов, но медиана выживаемости и качество жизни больных при применении Темодала были выше.

Особое внимание привлекает проблема лечения метастазов солидных опухолей в головной мозг. Наблюдаемый в последние годы рост частоты метастатических поражений головного мозга связан с достижениями современной химиотерапии, позволяющими повысить выживаемость онкологических больных. Сегодня метастазы в головной мозг развиваются у каждого пятого онкологического пациента. Наиболее часто это происходит при раке легкого (40%), молочной железы (17%) и меланоме (11%). Эффективность лечения метастазов в головной мозг (частичная ремиссия и стабилизация болезни) Темодалом в дозе 150 мг/м2 (1-7 и 15-21-й день каждого 4-недельного цикла) составляет при немелкоклеточном раке легкого 24%, раке молочной железы - 19% и меланоме кожи - 40%.

Эффективность химиотерапии при лечении диссеминированной меланомы кожи, как уже отмечалось выше, достаточно низка. В настоящее время перспективным подходом к лечению этой категории больных является использовании биохимиотерапии (сочетание цитостатиков и цитокинов), при которой удается добиться более высоких результатов. По результатам II фазы клинических исследований, частота объективных эффектов на фоне данного вида лечения достигает 40-50%, причем у каждого шестого пациента наблюдается полная ремиссия, и у половины из них достоверно увеличивается продолжительность жизни.

Paul M. J. и соавт. провели ретроспективный анализ группы больных, получавших лечение дакарбазином (n = 21) или Темодалом (n = 20). Было показано, что у эффективно леченых больных Темодал предупреждает развитие метастазов в головной мозг. В группе пациентов, получавших Темодал, по сравнению с больными из группы дакарбазина частота метастазирования уменьшилась в четыре раза (только в 2 случаях против 9). Эти данные подтверждаются результатами исследования по оценке частоты метастазирования в головной мозг у пациентов, ответивших на терапию дакарбазином или Темодалом. При применении последнего частота метастазирования оказалась существенно ниже. Основываясь на полученных результатах, авторы предлагают включать Темодал в схемы биохимиотерапии, при применении которых у ответивших на лечение пациентов в последующем часто регистрируются метастазы в головной мозг.

Наиболее интересной представляется комбинация Темодала и интерферона (ИФН) альфа-2бета. Хорошая переносимость, высокая эффективность и низкая токсичность делают возможным использование данной комбинации в амбулаторном режиме. По данным рандомизированного многоцентрового исследования DeCOG, результаты которого были доложены на ASCO в 2003 г., частота объективного ответа при лечении диссеминированной меланомы комбинацией ИФН альфа-2бета и Темодала составила 23,9 против 13,7% при использовании Темодала в монорежиме. Темодал назначали в дозе 200 мг/м2 1-5-й день 28-дневного цикла, ИФН альфа-2бета - по 5 млн МЕ/м2 подкожно ежедневно в течение первой недели, далее через день. В исследование были включены 294 пациента в 35 европейских центрах. Следует, однако, отметить, что повышение частоты ответа при сочетанном применении Темодала и ИФН альфа-2бета не привело к повышению выживаемости. По данным различных авторов, общая эффективность комбинации Темодала и ИФН альфа-2бета (в различных дозовых режимах) составляет до 27% с медианой выживаемости более 14 месяцев. Режим лечения оказался малотоксичным.

В 2003 г. de Gast G. C. и соавт. представили результаты лечения 74 больных диссеминированной меланомой кожи, которые получали Темодал в дозе 150-250 мг/м2 (1-5-й день каждые 28 дней), интерлейкин-2 - 4 млн МЕ/м2, гранулоцито-макрофагальный колониестимулирующий фактор - 2,5 мкг/кг и ИНФ альфа-2бета - 5 млн МЕ/м2 в виде подкожных инъекций 1-12-й день. Объективный эффект был отмечен в 31% случаев (5,4% полных ремиссий). Медиана выживаемости составила 252 дня, а одногодичная выживаемость - 41%. У некоторых пациентов при достижении эффекта или длительной стабилизации болезни удавалось выполнить оперативное вмешательство, что значительно улучшило результаты лечения. Отмечено увеличение токсичности в виде тромбоцитопении и нейтропении III-IV степени при применении Темодала в дозе 250 мг/м2.

Комбинация Темодала 200 мг/м2 1-5-й день и интерлейкина-2 в дозе 4,5 млн МЕ 4 раза в неделю, в течение 3 недель, начиная со второй недели курса оказалась менее эффективной. Общая эффективность (полная и частичная ремиссия) составила 22%. Токсичность была незначительной. Отмечено значительное увеличение времени до прогрессирования у эффективно леченых больных (до 39+ месяцев), вероятнее всего связанное с эффектом лечения интерлейкином-2.

Серьезной проблемой остается контроль рецидивов болезни, которые у успешно леченых больных в большинстве случаев реализуется в виде метастатического поражения ЦНС. С учетом высокой способности Темодала проникать через гематоэнцефалический барьер можно рассматривать вопрос о включении этого препарата в различные химиотерапевтические комбинации или замене в них дакарбазина Темодалом.

Существует продленный режим использования Темодала, используемый обычно при сочетанном назначении химио- и лучевой терапии. Наиболее часто он применяется при опухолях головного мозга и метастазах солидных опухолей в головной мозг. Впечатляющие результаты адъювантного лечения при мультиформных глиобластомах были доложены на пленарном заседании Американского общества клинических онкологов в 2004 г. В исследование были включены 573 больных. Темодал назначали в дозе 75мг/м2 ежедневно в течение до 42 дней и одновременно проводили лучевую терапию в дозе 60 гр (30 ежедневных фракций по 2 Гр). Затем пациентам проводили еще 6 циклов Темодала в дозе 150-200 мг/м2 (1-5-й день каждого 28-дневного цикла). В группе больных, не получавших лучевой терапии, Темодал также назначался в продленном режиме, но без дополнительных 6 курсов. Токсичность была умеренной. Комбинированная терапия значительно улучшала результаты лечения. Значительное повышение выживаемости было отмечено при комбинации Темодала в дозе 150 мг/м2 (1-5-й день каждого 4-недельного цикла) и лучевой терапии в дозе 24 гр при лечении метастазов меланомы в головной мозг. Медиана выживаемости пациентов, получавших только лучевую терапию, составила 35 дней против 180 дней у больных, которым проводили комбинированное лечение. Токсичность лечения была минимальной.

Интересные результаты были получены при оценке комбинации Темодала и доцетаксела. Шестьдесят пять больных диссеминированной меланомой получили лечение Темодалом в дозе 150 мг/м2 1-5-й день и доцетакселом в дозе 80 мг/м2 в 1-й день 28-дневного цикла. Частота объективного эффекта составила 27% (8% - полная ремиссия). Среднее время до прогрессирования в группе ответивших на лечение составило 11,2 месяцев, а средняя продолжительность жизни - 16 месяцев.

Daponte A. и соавт. продемонстрировали необычайно высокую эффективность применения комбинации Темодала и цисплатина у больных диссеминированной меланомой кожи. Тридцать семь пациентов получали лечение по схеме: цисплатин 75 мг/м2 в 1-й день и Темодал 200 мг/м2 1-5-й день каждого 4-недельного цикла. В случае достижения эффекта по окончании химиотерапии продолжали лечение ИНФ альфа-2бета по 5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение года. Общая эффективность данного режима лечения составила 48,6% (24,3% полных регрессов). Медиана выживаемости составила 48 недель. Токсичность режима была умеренной.

Интересной представляется комбинация Темодала и иринотекана (Кампто). Целесообразность ее использования основана на данных об усилении эффективности иринотекана после предварительного удаления метилгуаниновой метилтрансферазной метиловой группы Темодалом. Gruber M. L. опубликовал результаты лечения указанной комбинацией 32 больных с рецидивами злокачественных глиом. Темодал назначали в дозе 200 мг/м2 в течение 5 дней, иринотекан - по 350 мг/м2 (2-часовая инфузия на 6-й день 28-дневного цикла). Максимально проводили 6 курсов, далее лечение продолжали только Темодалом до 6 месяцев. Токсичность режима была умеренной. У 28% больных был достигнут объективный эффект; 6-месячная выживаемость без прогрессирования достигала почти 40%. При анапластических астроцитомах эти показатели составили 36 и 71% соответственно.

Caraglis М. и соавт. оценивали комбинацию Темодала 200 мг/м2 1-5-й день и липосомального доксорубицина (Келикс) 40 мг/м2 в 1-й день 4-недельного цикла при лечении метастазов различных солидных опухолей в головной мозг. При применении данной схемы лечения было зарегистрировано 2 полных и 2 частичных эффекта у 12 пролеченных пациентов. Выживаемость больных с полной ремиссией превышала 27 месяцев. Сходные результаты были получены при применении разных доз Темодала и доксорубицина при лечении различных солидных опухолей. Общая эффективность составила 38% при умеренной токсичности.

Перспективными для будущего изучения являются комбинации Темодала и антиангиогенных препаратов. Отмечена высокая эффективность комбинации Темодала и талидомида при лечении диссеминированной меланомы. Тридцати восьми пациентам назначали Темодал 75 мг/м2, в течение 6 недель, с 2-недельным перерывом и талидомид 400 мг внутрь ежедневно. Объективный ответ был зарегистрирован у 32% больных. У некоторых эффективно леченых пациентов удалось выполнить оперативное лечение. Медиана выживаемости составила 9,5 месяцев.

Использование целекоксиба в комбинации с Темодалом не увеличивает эффективность последнего (объективный эффект - 21,5%) при лечении диссеминированной меланомы.

Таким образом, терапевтические методы лечения диссеминированной меланомы кожи не смогли до настоящего времени существенно улучшить показатели выживаемости больных. Особое внимание у этой категории больных придается качеству их жизни. Внедрение в клиническую практику Темодала позволило существенно улучшить данный показатель. Низкая частота побочных эффектов, предсказуемость и отсутствие кумулятивной токсичности позволяют широко использовать Темодал в амбулаторной практике как в монотерапии, так и в комбинациях. Способность легко проникать через гематоэнцефалический барьер делает Темодал препаратом выбора при лечении опухолей головного мозга и метастазов солидных опухолей в головной мозг. Темодал превосходит дакарбазин по способности снижать частоту метастазирования в головной мозг, что позволяет при его применении достигать более высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости.

АНЕМИЯ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭПРЕКСА (ЭПОЭТИН АЛЬФА)

В.В. Бредер, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова

ГУ РОНЦ им.Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Анемия при химиотерапии злокачественных опухолей: эффективность Эпрекса (эпоэтин альфа).

В статье проведен анализ литературных данных о значении анемии для качества жизни и эффективности лечения онкологических больных. Представлен опыт собственного применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина альфа (Эпрекс) при анемии, сопровождающей злокачественный процесс. Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность терапии Эпрексом у этой категории больных. Даны рекомендации по оптимальным схемам дозирования препарата в зависимости от уровня гемоглобина крови. Отмечено выраженное позитивное влияние Эпрекса на параметры качества жизни пациентов - уменьшение слабости, повышение работоспособности. Своевременная коррекция пониженного уровня гемоглобина крови позволяет повысить эффективность и переносимость основного противоопухолевого лечения.

В отечественной медицинской литературе термин "раковая анемия" не нашел применения не только из-за некоторой резкости строгого перевода фразы "cancer anemia", но и вследствие недооценки важности проблемы. Чаще всего анемия рассматривается как один из симптомов заболевания или осложнение лечения без выделения в нозологическую единицу. Такая узкая, механистическая интерпретация снижения концентрации гемоглобина (Нb) крови приводит к недопониманию значения серьезных последствий этого состояния для организма и личности пациента онкологической клиники. Насколько специфична анемия при онкологическом заболевании, каковы последствия ее возникновения, может ли это повлиять на эффективность проводимого лечения? Это лишь часть вопросов, на которые крайне важно иметь ответы.

Раковая анемия - синдром, патологическое состояние организма, развившееся в результате онкологического заболевания, при этом регистрируется снижение уровня Нb крови ниже физиологической нормы (< 12 г/дл). Подчеркнем, что помимо таких видимых причин, как кровотечение, гемолиз, поражение костного мозга, гиперспленизм и дефицит кофакторов гемопоэза, в основе анемии при злокачественных опухолях лежит патологический процесс, аналогичный наблюдаемому при ревматоидном артрите и ряде хронических инфекций - синдром анемии хронического заболевания. Этот синдром развивается в результате активации опухолевым процессом иммунной системы и воспалительных реакций, что приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли, интерферона-y и интерлейкина-1 в крови и тканях. Цитокины, вероятно, нарушают обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина - ключевого гормона для эритропоэза. Медиаторы воспаления уменьшают время жизни эритроцита со 120 дней (здоровый организм) до 90-60 дней как при ревматоидном артрите, так и при анемии злокачественного процесса.

Противоопухолевое лечение может значительно уменьшить количество эритроцитов в крови за счет миелосупрессии, нарушения синтеза гемопоэтических факторов, включая эритропоэтин, вырабатываемый в почках. Именно этот путь развития анемии реализуется при химиотерапии с производными платины, для которых свойственна нефротоксичность.

Частный случай или проблема в онкологии?

Анемия - хорошо известное осложнение злокачественных заболеваний и их лечения. Частота анемии у онкологических больных различается в зависимости от типа опухоли и характера терапии. Важно помнить, что анемия может быть одним из первых признаков заболевания, к тому же нет четкой взаимосвязи степени выраженности анемии и тяжести злокачественного процесса, определившего ее появление. Более половины пациентов со злокачественными заболеваниями легких, мочеполовой сферы, органов женской репродуктивной системы в течение болезни нуждаются в гемотрансфузии, а легкая или умеренная анемия встречается еще чаще. При лимфомах на момент постановки диагноза анемия (Нb < 12 г/дл) выявляется у 40% больных, к 3-4 курсу химиотерапии этот показатель возрастает до 70%. Европейское исследование анемии при раке - ECAS 2001

В 2001 г. было проведено самое большое исследование проблемы анемии в онкологии. European Cancer Anemia Survey (ECAS) - европейское исследование анемии при раке объединило и позволило проанализировать данные по 15 367 пациентам из более чем 750 клиник 24 стран Европы.

На момент включения в базу исследования противоопухолевое лечение не получали 53% больных, 40% пациентов проводилось лекарственное лечение (химиотерапия, иммунотерапия), лучевая терапия имела место у 5% больных и еще в 2% случаев в сочетании с химиотерапией. Анемия отмечалась у 35% пациентов с впервые выявленным онкологическим процессом, у 49% больных, получавших противоопухолевое лечение, и у 31% пациентов, находившихся в стадии ремиссии. Отмечено, что на протяжении болезни (6 месяцев наблюдения за включенными в базу исследования ECAS) анемия (Нb < 12 г/дл) наблюдалась у 72% пациентов с гематологической патологией и у 66% больных с солидными новообразованиями. Из них получали лечение по поводу анемии лишь 49% лиц, страдавших гемобластозами, и 39% пациентов с солидными опухолями. Лечение анемии начиналось, как правило, при низком уровне Нb (в среднем 8,9 и 10 г/дл при гематологических и солидных новообразованиях соответственно).

С целью поиска возможностей для улучшения качества жизни пациентов со злокачественными опухолями и вероятных резервов повышения эффективности лечения в Северной Америке и странах Европы за последнее десятилетие был проведен ряд ретроспективных исследований по изучению анемии - ее частоты, взаимосвязи с проводимым лечением, влияния на потребность в гемотрансфузиях и т.д. Ретроспективное исследование Skillings J. R. и соавт. обнаружило следующие закономерности в отношении анемии и химиотерапии:

химиотерапия приводит к снижению уровня Нb крови при всех видах онкопатологии;

исходно низкий уровень Нb определяет большую потребность в гемотрансфузиях при последующем лечении;

количество пациентов, нуждающихся в гемотранфузиях для лечения анемии, составляет 12-18%;

использование в лечении платиносодержащих режимов - значимый прогностический фактор развития анемии;

уровень Нb ниже 12 г/дл - главный прогностический фактор развития анемии на фоне химиотерапии.

При многофакторном анализе было показано, что уровень Нb < 12 г/дл, неудовлетворительный объективный статус больного и уровень лимфоцитов < 700/мм3 до начала химиотерапии ассоциируются с высокой вероятностью развития клинически значимой анемии в процессе лечения. Эти выводы нашли подтверждение в двух других крупных исследованиях, проведенных в Великобритании и Франции. При рассмотрении результатов лечения 1064 пациентов, получавших химиотерапию без производных платины, французские исследователи показали, что 14,5% из них проводились гемотрансфузии, причем этот показатель был выше в группах больных неходжкинскими лимфомами и раком яичников. Показано, что исходно низкий уровень Нb (< 10,5 г/дл) является прогностическим фактором необходимости проведения гемотранфузий при последующем лечении. В британском исследовании были проанализированы результаты химиотерапии с производными платины у 2719 больных. Было показано, что у 60% пациентов в процессе химиотерапии отмечался субоптимальный уровень Нb (< 12 г/дл), а 30% больным потребовались гемотрансфузии.

Ретроспективный анализ 957 случаев метастатического рака предстательной железы показал, что анемия (Hb < 12 г/дл) на момент выявления заболевания ассоциируется с меньшей выживаемостью, более коротким периодом без прогрессирования и меньшей вероятностью нормализации уровня ПСА.

Классификация и симптоматология анемии злокачественного процесса.

Анемия проявляется целым рядом симптомов, обусловленных развитием гипоксии в органах и тканях с последующим нарушением их функций. Степень выраженности этих симптомов зависит от ряда факторов, таких как глубина анемии, скорость развития, компенсаторных механизмов, сопутствующей патологии и особенно физиологического статуса пациента. По степени выраженности классификация Национального института рака (NCI) США выделяет легкую, умеренную, выраженную и тяжелую анемию.

Проявления анемического синдрома, их выраженность определяет не только уровень Нb крови, но и скорость снижения его концентрации. Медленно развивающаяся анемия у молодого человека долго остается клинически незаметной, как правило, до значительного или резкого уменьшения концентрации Нb или эпизода перегрузки. Для пожилого больного с букетом сопутствующих заболеваний даже незначительное, но быстрое снижение уровня Нb может иметь тяжелые последствия: ухудшение течения ишемической болезни сердца, неврологические, психотические расстройства и т.д. Анемия при хронической сердечной недостаточности сама по себе является фактором, ухудшающим выживаемость. Снижение уровня Нb ниже 8 г/дл у пациента, страдающего ишемической болезнью сердца, достоверно повышает вероятность эпизода коронарной недостаточности.

При внимательном и целенаправленном опросе больного выявляются другие признаки анемического синдрома: депрессия и нарушение сна, снижение либидо и головокружение при резком вставании, снижение способности к умственному труду, расстройства памяти и настроения, утомляемость.

Утомляемость - недооцененное проявление анемии.

Утомляемость (fatigue) - состояние слабости, следующее после эпизода физического/умственного напряжения и характеризующееся уменьшением работоспособности, снижением эффективности ответа на стимуляцию. Этот симптом встречается у 75% онкологических больных. Более того, в условиях доступности полноценного обезболивания утомляемость описывается как самый частый симптом рака. Исследование Vogelzang N. J. и соавт. на группе из 419 пациенток с различными онкологическими заболеваниями, выбранных случайным образом из 100 тыс. больных при телефонном опросе, показало, что у 78% из них имела место утомляемость в процессе болезни и лечения. Более 60% больных отмечали, что утомляемость ухудшала повседневную жизнь сильнее, чем раковая боль. В исследовании французских онкологов пациенты определили утомляемость как основной побочный эффект химиотерапии, более значимый чем тошнота и боль.

В нескольких исследованиях обнаружена взаимосвязь частоты утомляемости и противоопухолевого лечения. Доказано прямое влияние уровня Нb на утомляемость и остальные параметры качества жизни. Нормализация уровня Нb сопровождается достоверным улучшением субъективного состояния больных.

В исследовании Demetri G. D. и соавт, включавшем 2289 пациентов, получавших химиотерапию, показано, что эффективная коррекция анемии с использованием рекомбинантного эритропоэтина (эпоэтин альфа - Эпрекс) достоверно улучшала качество жизни пациентов (р < 0,001) независимо от результатов противоопухолевого лечения.

Лечение анемии: быть или не быть?

Хотя в современной литературе нет однозначных указаний на то, при каких показателях Нb крови у онкологических больных следует начинать лечение или профилактические мероприятия, какому методу отдавать предпочтение, большинство авторов пишут о необходимости своевременной коррекции анемии, сопровождающей опухолевый процесс.

Условно в лечении анемии можно выделить 2 подхода: патогенетический и симптоматический. К патогенетическому варианту можно отнести устранение причин анемии, в т. ч. эффективное противоопухолевое лечение, коррекцию дефицита кофакторов гемопоэза (железо, фолиевая кислота) и алиментарных нарушений. Отдельно следует рассматривать необходимость устранения абсолютного или относительного дефицита эндогенного эритропоэтина - прямого стимулятора эритропоэза, вырабатываемого в основном в почках. Пример симптоматического лечения - трансфузия эритроцитарной массы, восполняющая количественный дефицит эритроцитов.

Метод переливания крови и ее компонентов занимает одно из главных мест в истории медицины последнего столетия. Трансфузия эритроцитарной массы - признанный вариант лечения хронической анемии. Современные лаборатории, оснащенные по последнему слову техники, при анализе крови доноров на наличие инфекции используют наиболее точные методики (ПЦР-диагностика), основным недостатком которых является высокая стоимость. В Европе и США это свело к минимуму вероятность передачи вирусных инфекций - вируса иммунодефицита человека, сывороточного гепатита (В и С), цитомегаловируса и т.д. Однако среди осложнений гемотрансфузий по-прежнему актуальны сывороточный гепатит, СПИД, цитомегаловирусная инфекция, а также аллергические реакции, анафилаксия, перегрузка железом (гемосидероз печени и миокарда).

Несомненно, указанные риски влияют на решение врача о назначении трансфузии эритромассы при лечении анемического синдрома. Средний уровень Нb крови в странах Европы, при котором назначается переливание эритроцитной массы, составляет 8,2 г/дл. Принимая во внимание новые данные о значении анемии для качества жизни, эта точка отсчета неадекватна в большинстве случаев. Но даже если показанием к гемотрансфузии будет Hb < 9,0 г/дл, большую часть времени пациенты будут жить с субоптимальным уровнем Нb. Главное преимущество трансфузии эритроцитной массы - быстрое и дозируемое увеличение концентрации Нb крови - следует использовать в случаях острой симптомной анемии.

Однако в реальной клинической ситуации (особенно в случаях субоптимальной анемии) маловероятно, что онколог предложит пациенту и организует переливание эритроцитарной массы. Как правило, лечебные мероприятия ограничиваются перерывом в проведении противоопухолевого лечения с последующей редукцией доз цитостатиков, назначением препаратов железа, поливитаминов. В итоге трансфузия проводится крайне редко, поскольку у практических врачей нет общепринятого руководства (так называемого стандарта) по лечению раковой анемии и процедура возможна только по инициативе врача стационара. Для переливания крови необходима госпитализация, высока вероятность несвоевременного проведения процедуры из-за отсутствия эритромассы нужной группы крови и достаточного ее количества. Одна перелитая стандартная доза эритромассы позволяет увеличить концентрацию гемоглобина на 1 г/дл, и, конечно, для достижения физиологической нормы понадобится неоднократная гемотрансфузия на протяжении определенного периода времени. При этом пропорционально возрастает вероятность иммуносупрессии, аллергических реакций и других вышеуказанных осложнений.

Эпрекс - рекомбинантный человеческий эритропоэтин-альфа (эпоэтин альфа) является оптимальным выбором в большинстве случаев анемии у онкологических больных. Препарат стимулирует дифференцировку клеток-предшественников эритроидного ряда, воздействуя на митоз. Применение Эпрекса обычно позволяет компенсировать абсолютный или относительный дефицит эндогенного эритропоэтина, что в конечном итоге приводит к увеличению концентрации Нb крови.

В двух крупнейших исследованиях, проведенных при участии практических онкологов США, обобщен опыт применения Эпрекса при анемии на фоне химиотерапии более чем у 4000 пациентов, страдавших немиелоидными злокачественными заболеваниями. Применение эпоэтина альфа в режиме 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю в течение 16 недель позволило получить значимый (> 2 г/дл) прирост уровня Нb у 53,4% пациентов при среднем приросте от начального уровня 1,8 г/дл и 2,1 г/дл. Зарегистрировано более чем 50% -ное уменьшение числа гемотрансфузий и количества доз перелитой эритромассы в расчете на 1 пациента за 1 месяц. Отмеченное улучшение основных параметров качества жизни (энергия, ежедневная активность, качество жизни в целом) наблюдалось независимо от эффективности противоопухолевого эффекта и прямо зависело от степени прироста концентрации Нb. Максимальное, статистически достоверное улучшение параметров качества жизни наблюдалось при приросте Нb более чем на 2 г/дл.

В отделении химиотерапии РОНЦ РАМН было проведено исследование эффективности Эпрекса в лечении платино-индуцированной анемии. Больные раком легкого, яичников и молочной железы (n = 24), у которых на фоне химиотерапии, содержавшей производные платины, отмечалась анемия 2 степени (Hb < 9,6 г/дл), получали в течение 8 недель терапию Эпрексом в дозе 10 тыс. МЕ 3 раза в неделю подкожно. В исследуемой группе (21 пациент) запланированный прирост уровня Hb (> 2 г/дл) к окончанию лечения был достигнут у 14 больных (66,7%). Прогностически значимый прирост Hb (> 1г/дл) к 5 неделе отмечался у 17 пациентов, 3 из них закончили терапию Эпрексом досрочно в связи с окончанием химиотерапии (прогресс заболевания). Приведем клинический случай из представленного исследования.

Пациент З., 49 лет. В октябре 2000 г. установлен диагноз диссеминированного немелкоклеточного рака легкого: выявлена центральная опухоль правого легкого с метастазами в лимфоузлы средостения и плевру справа, осложненная синдромом сдавления верхней полой вены, экссудативным плевритом справа и дыхательной недостаточностью 2 ст. Цитологическое заключение: недифференцированный рак легкого. Объективный статус по шкале Карновского - 40%. Химиотерапия: карбоплатин AUC 6 (общая доза 650 мг) в/в в 1-й день, циклофосфан 500 мг/м2 (общая доза 1000 мг) в/в в 1-ый день, этопозид 100 мг/м2 в/в во 2, 3, 4-ые дни (общая доза 600 мг). При контрольном обследовании после 2 курсов химиотерапии отмечен частичный регресс измеримых проявлений опухолевого поражения и исчезновение правостороннего плеврита. Субъективное состояние больного значительно улучшилось, объективный статус по шкале Карновского - 90%. В процессе лечения отмечалось снижение уровня Hb с 13,6 до 9,8 г/дл к моменту начала 3 курса химиотерапии (28-30.12.2000).

При контрольном визите в клинику 10 января 2001 г. больной предъявлял жалобы на выраженную слабость, одышку и сердцебиение при незначительной нагрузке, головокружение, нарушение сна. Объективно: состояние больного средней тяжести (статус по шкале Карновского - 40%). Бледность кожных покровов, тахикардия, одышка в покое. Описанная клиническая картина предполагала прогресс злокачественного процесса, но по результатам срочной R-графии органов грудной клетки отмечен дальнейший регресс опухоли правого легкого. В анализе крови от 10.01.01 выявлена анемия 4 степени (Hb 5,0 г/дл, гематокрит 29%, лейкоциты 2,4 тыс., тромбоциты 109 тыс), что было расценено как осложнение проводимой химиотерапии. Начато лечение Эпрексом в режиме 10 тыс. ЕД п/к 3 раза в неделю одновременно с приемом препарата перорального железа (в суточной дозе Fe 200 мг). Уже к 4 неделе лечения было отмечено клинически значимое восстановление уровня Hb крови (10,5 г/дл). Как видно на представленном графике, терапия Эпрексом позволила нормализовать уровень Hb, его суммарный прирост за 8 недель лечения составил 8 г/дл. При проведении 5 и 6 курсов химиотерапии анемии не было. Последующее наблюдение выявило некоторое снижение концентрации Нb, но на протяжении 4 недель после окончания лечения Эпрексом этот показатель оставался в пределах физиологической нормы.

Это наблюдение - один из наиболее ярких и показательных примеров эффективности Эпрекса в лечении анемии злокачественного процесса. Препарат эффективен, удобен в использовании, побочные эффекты отмечаются редко и, как правило, не имеют клинического значения, что позволяет использовать его амбулаторно, у больных с сопутствующими заболеваниями, на фоне противоопухолевого лечения.

Эпрекс следует назначать при анемии 1, 2 и 3 степени, при быстром (1 г/дл за 1 месяц) снижении уровня Hb на фоне лечения, при наличии противопоказаний к гемотрансфузии. Стандартный дозовый режим предполагает подкожное введение 10 тыс. МЕ Эпрекса 3 раза в неделю. Длительность применения препарата ограничивается, как правило, его эффективностью. В случае эффекта - повышение Hb на 1 г/дл за 4 недели лечения в дозе 10 тыс. МЕ 3 раза в неделю - терапия продолжается до достижения границы физиологической нормы Hb (> 12 г/дл). Далее лечение Эпрексом может быть продолжено с редукцией дозы на 30% (2 введения по 10 тыс. МЕ в неделю) до уровня Hb 14 г/дл. В последующем препарат можно использовать повторно при рецидиве анемии.

Эффективность Эпрекса не зависит от концентрации в крови эндогенного эритропоэтина, уровня сывороточного железа и объективного статуса пациента. Одновременное с Эпрексом применение препаратов железа (200 мг/сут) рекомендуется у больных со сниженным уровнем ферритина плазмы (менее 100 нг/мл). Лечение эпоэтином альфа в стандартных дозах малоэффективно приблизительно у 30% пациентов (прирост Hb < 1 г/дл за 4 недели), но при уточнении противопоказаний к его применению эта цифра может быть существенно меньше. Основные противопоказания включают неконтролируемую артериальную гипертензию, кровотечение/кровопотерю, тяжелые коагулопатии, гемоглобинопатии, активные инфекции, нарушение белково-синтетической функции печени, значительное снижение резервов костномозгового кроветворения после многократных курсов химиотерапии и лучевого лечения, неблагоприятный прогноз жизни (< 8 недель), кахексию.

По результатам открытых нерандомизированных и рандомизированных плацебо-контролируемых исследований уменьшение кратности введения (1 раз в неделю) при одновременном увеличении разовой дозы Эпрекса и дозовой интенсивности (300 МЕ/кг и более) эффективно повышает уровень Hb в 68-80% случаев и значительно уменьшает потребность в гемотрансфузиях [30, 31]. Уменьшение частоты введения позволяет снизить затраты на медицинское обслуживание. В 2004 г. в США зарегистрирована и активно используется дозировка эпоэтина альфа 40 тыс. ЕД 1 раз в неделю.

Увеличение/нормализация уровня Hb крови - основной объективный критерий эффективности Эпрекса. Серия клинических исследований выявила непосредственную связь концентрации Hb и параметров качества жизни. Оптимальный эффект в отношении качества жизни отмечен при повышении уровня Hb с субоптимального (10 г/дл) до нижней границы нормы (12 г/дл). Дальнейшее возрастание концентрации Hb сопровождается незначительным улучшением показателей качества жизни. Анемия, развившаяся на фоне противоопухолевого лечения, как правило, углубляется от курса к курсу. Чем больше разрыв с физиологической нормой, тем больше сил и времени потребуется организму пациента и лечащему врачу для его устранения. Таким образом, выявление анемии является показанием к началу ее лечения.

В проспективном рандомизированном исследовании Savonije J. и соавт. с участием 315 пациентов, получавших химиотерапию с производными платины, сравнивали эффективность эпоэтина альфа и наилучшего лечения при анемии. Авторы показали достоверное возрастание параметров качества жизни и повышение уровня Нb при применении Эпрекса с уменьшением потребности в гемотрансфузиях.

Группа итальянских исследователей провела рандомизированное исследование (EPO-INT-47) эффективности Эпрекса при анемии 1 степени (Нb = 10-12 г/дл). В равном соотношении (1:

1) 214 больных раком молочной железы на фоне продолжавшейся химиотерапии получали либо Эпрекс 10 - 20 тыс. ЕД 3 раза в неделю на протяжении до 24 недель и 4 недели после окончания химиотерапии, либо наилучшее поддерживающее лечение. Применение Эпрекса приводило к быстрому и достоверному (р < 0,001) увеличению уровня Нb c исходного уровня 10,7 г/дл до 12,3 г/дл к окончанию программы лечения. Зарегистрировано достоверное уменьшение потребности в гемотрансфузиях в сравнении с группой поддерживающего лечения. Авторы делают вывод, что ранняя коррекция анемии может предупреждать ухудшение качества жизни, связанное с проведением химиотерапии и проявлениями анемии. В аналогичном по дизайну исследовании, проведенном в группе больных раком яичников (n = 182), получавших платиносодержащую химиотерапию, при использовании Эпрекса и наилучшего симптоматического лечения отмечены статистически достоверные различия в приросте уровня Нb, уменьшении потребности в гемотрансфузиях (8 против 30%) и улучшении параметров качества жизни пациенток.

## Заключение

Большинство врачей привыкли считать неизбежным развитие легкой или умеренной анемии у онкологических больных. Считается, что снижение уровня Нb до 10 г/дл и даже до 8 г/дл не приносит значимого вреда пациенту. Насколько ошибочна подобная точка зрения, показали исследования по связи качества жизни с анемией, при этом своевременная и адекватная коррекция анемии значимо повышала благополучие пациентов. Показано достоверное влияние коррекции анемии на эффективность лучевого лечения, в т. ч. и в сочетании с химиотерапией [35, 36].

Опубликованы результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования эффективности лечения анемии у 375 больных, получавших химиотерапию. Помимо снижения потребности в гемотрансфузиях отмечена четкая тенденция к повышению выживаемости в группе, получавшей эпоэтин альфа. Группа итальянских исследователей проанализировала результаты лечения 394 пациентов, которым по поводу метастатического процесса проводилась химиотерапия с 5-фторурацилом. Оказалось, что анемия является значимым фактором прогноза эффективности проводимого лекарственного лечения. При сопутствующей анемии объективный эффект химиотерапии отмечен в 26,5% случаев, а в группе больных с нормальным уровнем гемоглобина - в 40,6%. Многофакторный анализ подтвердил, что уровень Нb - независимый фактор прогноза продолжительности времени до прогресса заболевания и выживаемости больных.

Результаты проспективных и ретроспективных исследований, проведенных за последнее десятилетие, убедительно свидетельствуют, что проблема анемии, ее влияние на больного явно недооценены. Внедрение в клиническую практику ряда новых цитостатиков, активное использование агрессивных режимов лечения, включая одновременную лучевую и химиотерапию (например, при локализованном мелкоклеточном раке легкого), использование высоких доз интерферонов и интерлейкинов позволяет улучшить результаты лечения злокачественного заболевания. Однако интенсификация лечения ухудшает качество жизни пациентов и требует активной поддерживающей терапии. При этом улучшение функционального статуса больного, включая своевременную коррекцию анемии, можно рассматривать как значимый резерв повышения эффективности противоопухолевого лечения.

## Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15 изд., перераб., испр. и доп. - М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2007
2. http://www.prodenas.ru
3. http://www.medvopros.com
4. http://sls. e-help.ru
5. http://www.pharmateca.ru
6. Журнал "Фарматека" Онкология № 18 (95), 2004