

**И.С.БАЗИН**, РОНЦ РАМН им. Блохина,  
**В.В.ОМЕЛЬЯНОВСКИЙ**, д.м.н., проф., директор НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГОУ ВПО РГМУ,  
**Н.Д.СВЕШНИКОВА**, НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГОУ ВПО РГМУ,  
**О.И.ИВАХНЕНКО**, ст. научный сотрудник НИЛ моделирования и автоматизации лекарственного обеспечения  
 НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГОУ ВПО РГМУ

# Гепатоцеллюлярный рак —

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В РОССИИ

**Целью данной публикации является анализ современной стратегии лечения ГЦР, основанной на существующей классификации и оценка реальной практики лекарственного обеспечения пациентов, страдающих данным заболеванием.**

Среди онкологических заболеваний печени различают первичный и метастатический рак печени. Первичный рак печени в структуре онкологической заболеваемости занимает 6 место среди всех регистрируемых случаев рака — 5,7%, 90% первичного рака печени составляет гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). ГЦР занимает ведущее место среди злокачественных опухолей печени у взрослых.

Для определения тактики лечения и прогнозирования течения заболевания крайне важное значение имеет четкое стадирование. Например, прогностическая классификация ГЦР, разработанная в Испании (Барселонская классификация), предполагает следующие стадии:

Ранний рак (стадия А) — в печени от одного до трех узлов, менее 3-х сантиметров в диаметре. Только эти больные (около 30%) могут иметь достоверные шансы на выздоровление.

Стадия В (промежуточная) — узлы множественные. Эти больные имеют небольшие шансы на выздоровление после трансплантации донорской печени.

Стадия С — узлы множественные, опухоль распространяется за пределы печени. Этим больным показана системная терапия. Их 3-летняя выживаемость составляет 20-40%.

Стадия D — терминальная, возможна лишь симптоматическая терапия.

Согласно классификации определяется и лечебная тактика. Больные с нелеченым ГЦР имеют плохой прогноз для жизни. Выживаемость 1, 3, 5 лет — от 10 до 94%, 0 до 65% и от 0 до 20% соответ-

ственно, зависит от стадии опухолевого процесса: при I стадии 55%, при II стадии 35%, при III стадии 15%.

### ◆ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЦР

Лечение раннего ГЦР заключается в выполнении радикальной операции (резекция печени, трансплантация донорской печени) путем радиочастотной термоабляции, введения этанола или уксусной кислоты в опухоль. Показатели выживаемости колеблются в довольно широких пределах — средний показатель 5-летней выживаемости близок к 40%.

Внутриартериальные введения препаратов больным ГЦР были начаты еще в 70-х годах. Эффект был более выраженным, чем при внутривенном введении, за счет возможности подвести большую дозу с меньшей токсичностью.

Накоплен опыт комбинированного введения препаратов. Заслуживает упоминания комбинация, включающая в себя метотрексат, фторурацил, цисплатин и интерферон. Почти у половины больных фиксировалось клиническое улучшение, а сроки жизни существенно не улучшились (Fong, et al., 2001).

Первичный рак печени малочувствителен к химиотерапии. Объясняют это гиперэкспрессией гена множественной лекарственной устойчивости в гепатоцитах. В режиме системной монотерапии непосредственный эффект не превышал 20% для доксорубина, эпирубина, митоксантрона, циспла-

тина, вепезида, фторурацила с медианой выживаемости в 3—4 месяца.

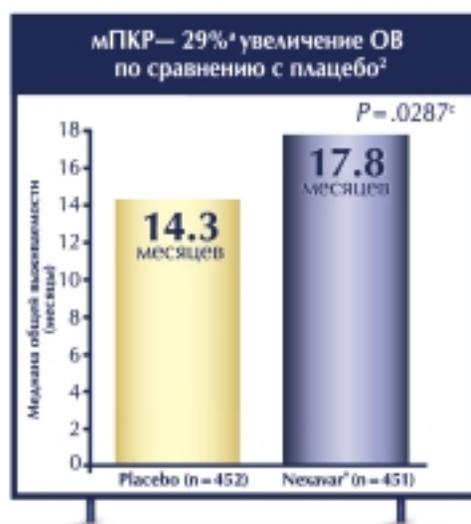
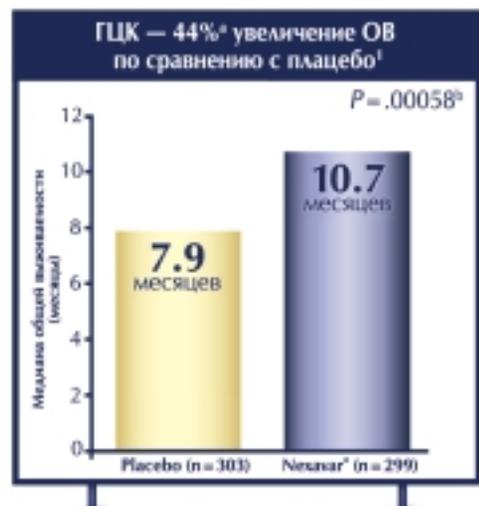
Стандартом в большинстве стран считается монотерапия доксорубицином.

Наибольшие надежды на успешное лечение распространенного ГЦР связаны с препаратами целевой терапии. Новые разработки в области онкологических заболеваний, которые позволяют не только заметно улучшить, но и продлить жизнь больных, в первую очередь связаны с успехами молекулярной генетики. Поэтому в последнее время большое внимание уделяется таргетной (от англ. target — цель, мишень) терапии. В современные стандарты лечения из таргетных препаратов вошел сорафениб. Сорафениб (Нексавар) — новый мультитаргетный препарат, целями которого служат как пролиферация, так и ангиогенез. Нексавар — мультикиназный ингибитор, прицельно действующий как на клетки опухоли, так и на ее сосудистую сеть. Он не только непосредственно блокирует клеточную пролиферацию, но и нарушает процессы ангиогенеза, что препятствует росту новообразования и его метастазов, приводит к регрессированию очага заболевания.

В 2006 г. опубликованы результаты II фазы исследования сорафениба при лечении диссеминированного гепатоцеллюлярного рака. Время до прогрессирования 5,5 месяцев, медиана выживаемости 9,2 месяцев. Опубликованные в 2007 г. результаты рандомизированного исследования SHARP подтвердили полученные ранее данные. Было показано, что сорафениб увеличивает выживаемость в сравнении с плацебо при ГЦР. Медиана общей выживаемости 10,7 против 7,9 месяцев, 44%-ное увеличение общей выживаемости



# Доказанная эффективность в терапии двух трудно поддающихся лечению опухолей: ГЦК и мПМКР\*



## Продлевая жизнь

➤ - Хорошая общая переносимость

У пациентов, получающих Нексавар® большинство побочных эффектов были диарея, сыпь, алопеция, и АПКР

\* Формула:  $(1.0/OP - 1) \times 100\%$

† Статистически значимо, т.к. значение P ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .0077

‡ Статистически значимо, т.к. значение  $\alpha$  ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .037 До запланированного плацебо-цензурированного анализа.



**\*Нексавар® показан для лечения:**

- Пациентов, страдающих печеночно-клеточным раком или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)
- Пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком (мПМКР)

### Нексавар (Nexavar)

Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib)

#### Лекарственная форма

таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит сорафениб тоннат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениб основания)

#### Показания

метастатический почечно-клеточный рак, Печеночно-клеточный рак.

#### Противопоказания

повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

#### С осторожностью

при тяжелой заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильном стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с кровотечениями и дислипидемией.

#### Способ применения и дозы

рекомендуемая суточная доза сорафениб составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия.

#### Побочные действия

очень часто (> 1/10): мифалгия, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровотечения в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, диарея, лимфоцитопения, тромбоцитопения, эритроцитопения, зуд, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, пaresthesia, увеличение уровня мочевой кислоты и англопег, повышенная утомляемость, боль в спине, боль в конечностях, головная боль, боль в конечностях.

#### Регистрационный номер

№ ЛСР-000693. Актуальная версия инструкции от 14.08.2009.

Отпускается по рецепту врача.

Подобная информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЗАО «БАЙЕР»

Москва,

ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел. (495) 231 12 00

[www.bayerscheringpharma.ru](http://www.bayerscheringpharma.ru)



**Нексавар®**  
(сорафениб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

(Hazard ratio: 0.69, P=0.00058), продлевает время до прогрессирования, медиана времени до прогрессирования 5,5 против 2,8 месяцев, 73%-ное пролонгирование ТТР (Hazard ratio: 0.58, P=0.000007). В 2008 г. опубликованы предварительные данные по эффективности комбинации сорафениба с доксорубицином в сравнении с доксорубицином. Время до прогрессирования для комбинации 8,6 месяцев при монотерапии 4,8 месяцев.

#### ◆ ОЦЕНКА РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ

Для оценки реальной практики лечения в Российской Федерации пациентов с гепатоцеллюлярным раком проведен анализ отпущенных по программе Дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) препаратов для лечения этого заболевания по данным за 2006 г. За 2006 г. по программе ДЛО пролечено 2110 пациентов с первичным раком печени. В соответствии с представленной информацией этим пациентам были назначены 193 лекарственных препарата по торговым наименованиям и 92 препарата по МНН на общую сумму 7 232 207 руб. (данные ФФОМС, 2009 г.).

Для проведения анализа рациональности использования бюджетных средств все препараты были разделены на три группы: оправданные (обязательные) препараты (тамоксифен, митоминин, эпирубицин, интерферон альфа-2а, циклофосфамид, доксорубицин и фторурацил), препараты сопроводительной терапии (важные) и неоправданные (не важные) препараты или препараты с дискутабельной эффективностью.

В результате анализа получены следующие данные (табл.).

Следует отметить, что для терапии первичного рака печени, по данным проведенного анализа, назначались химиотерапевтические препараты, не имеющие доказанных данных клинической эффективности при изучаемом заболевании. К таким препаратам относятся цисплатин, оксалиплатин, бевацизумаб, хлорамбуцил, гемцитабин, карбопла-

**ТАБЛИЦА** Распределение препаратов по целесообразности их назначения

Группы препаратов	Затраты по системе ДЛО	Доля, в %
Препараты, оправданные (обязательные) для назначения	147 564 руб.	2,04
Препараты сопроводительной терапии (важные)	2 424 307 руб.	33,52
Препараты с дискутабельной эффективностью (не важные)	4 660 336 руб.	64,44
Всего	7 232 207 руб.	

тин и бортезомиб. Таким образом, количество пациентов с первичным раком печени, получающих лекарственные препараты по программе ОНЛС, и сумма выделяемых на них средств в РФ крайне незначительна.

В исследовании также были изучены закупаемые лекарства для пациентов с первичным раком печени в одном из субъектов Федерации.

Полученные данные свидетельствуют о том, что 59,9 % от общей суммы закупленных препаратов имеют показания для подготовки и ведения пациентов после трансплантации, проводимой по поводу первичного рака печени. Назначение данных препаратов у пациентов после трансплантации вполне оправдано, однако эта терапия не имеет показаний для лечения первичного рака печени. Около 33,4% средств от общих затрат было истрачено на закупку препарата Мабтера, в настоящий момент не имеющего показаний для применения при ГЦР.

Таким образом, как минимум 33% выделенных средств для лечения первичного рака печени были израсходованы нерационально. В 2008 г. в исследуемом регионе было зарегистрировано еще два пациента с первичным раком печени, также обеспеченных бесплатными лекарственными препаратами.

На лечение этих двух пациентов было истрачено 86 590 руб. Из закупленных препаратов только один препарат Кселода относился к химиотерапевтической группе. Однако данный препарат не имеет показаний для лечения печеночно-клеточного рака. Эти больные в

основном обеспечивались обезболивающими средствами и другими препаратами симптоматической терапии.

#### ◆ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что в настоящее время крайне мало пациентов с первичным раком печени получают таргетную фармакотерапию по программе ОНЛС и в соответствии с Постановлением Правительства №890, т.е. за счет средств регионального бюджета. Анализ реальной практики ведения пациентов с первичным раком печени свидетельствует о преобладании препаратов, не имеющих показаний для применения с точки зрения существующих стандартов и рекомендаций. Улучшить сложившуюся ситуацию с нерациональным использованием средств, направляемых на лечение больных ГЦР, можно путем повышения образовательного и профессионального уровня онкологов и гепатологов.

В настоящее время в России зарегистрирован только один препарат с показаниями для лечения пациентов с первичным раком печени. Включение препарата Нексавар (сорафениб) в стандарты лечения и в формулярные перечни позволит проводить необходимую таргетную терапию, что повысит эффективность лечения первичного рака печени, продолжительность жизни пациента и, соответственно, рентабельность расходования выделенных бюджетных средств.