

ки, предъявляемым к данному виду ростовых факторов, а именно: длительности стимуляции для достижения эффекта, необходимому количеству аферезов, уровню CD34⁺-, ALDH⁺-клеток и КОЕ-ГМ на 1 кг массы реципиента в трансплантате, развитию побочных осложнений. Адекватное качество трансплантата, полученного с помощью Лейкостима, подтверждено при использовании ПСКК для проведения аутологичной трансплантации, при этом сроки восстановления

кроветворения у реципиентов не отличались от сроков, наблюдаемых при использовании других препаратов Г-КСФ. Таким образом, эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного человеческого Г-КСФ Лейкостима для проведения мобилизации ПСКК с целью их последующей аутотрансплантации подтверждены результатами многоцентрового исследования и сопоставимы с эффективностью и безопасностью зарубежных аналогов.

Л и т е р а т у р а

1. Burger J., Burkle A. The CXCR4 chemokine receptor in acute and chronic leukemia: a marrow homing receptor and potential therapeutic target. *Br.J.Haematology* 2007;137:288—96.
2. Gazit Y. Homing and mobilization of hematopoietic stem cells and hematopoietic cancer cells are mirror image process, utilizing similar signaling pathways and occurring concurrently: circulating cancer cells constitute an ideal target for concurrent treatment with chemotherapy and antineoplastic-specific antibodies. *Leukemia* 2004;18:1—10.
3. Lapidot T., Dar A., Kollet O. How do stem cells find their way home? *Blood* 2005;106:1901—10.
4. Птушкин В.В., Селшовкин Г.Д. Методические аспекты получения гемопоэтического трансплантационного материала из

- костного мозга и пениферической крови. *Трансплантология и искусственные органы* 1995;4:34—40.
5. Воробьев А.И., Моисеева Т.Н., Габеева Н.Г. и др. Результаты клинического исследования российского рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора Лейкостим. *Эффект фармакотерапии в онкологии, гематологии и радиологии* 2006;2:2—7.
6. Fruehauf S., Seeger T., Topaly J. Innovative strategies for PBSC mobilization. *Cytotherapy* 2005;7:438—46.
7. Ings S., Balsa C., Leverett D. et al. Peripheral blood stem cell yield in 400 normal donors mobilized with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): impact of age, sex, donor weight and type of G-CSF used. *Br.J.Haematology* 2006;134:517—25.
8. Tighe C., McKoy J., Events A. et al.

- Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety consideration from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone marrow transplantation* 2007;40:185—92.
9. Fallon P., Gentry T., Balber A. et al. Mobilization of peripheral blood SSC^{lo} ALDH⁺ cells have the phenotypic and functional properties of primitive hematopoietic cells and their number correlates with engraftment following autologous transplantation. *Br.J.Haematology* 2003;123:99—108.
10. Klaus J., Herrmann D., Bretkreutz I. et al. Effect of CD34⁺ cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *European J. Haematology* 2006;78:21—8.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕГИЛИРОВАННОГО ЛИПОСОМАЛЬНОГО ДОКСОРУБИЦИНА (КЕЛИКС) В ГЕМАТОЛОГИИ

О.А. Рукавицын, В.П. Поп

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

Из существовавших противоопухолевых средств при лечении солидных злокачественных новообразований и гемобластозов наиболее широкое распространение получили противоопухолевые антибиотики. В связи с широким спектром действия и хорошей эффективностью чаще применяется антрациклиновый антибиотик доксорубин, выделенный из гриба *Streptomyces peucetius var. caesi*. Доксорубин ковалентно связывает ДНК опухолевой клетки, ингибирует топоизомеразу II, образует свободные радикалы, а также непосредственно воздействует на мембрану клеток. При этом опухолевые клетки наиболее чувствительны к препарату в S- и G₂-фазе митотического цикла. Известно, что к основным показаниям

к применению доксорубина относятся рак молочной железы, рак легкого, остеогенные саркомы, саркомы мягких тканей, а также неходжкинские лимфомы (НХЛ), лимфома Ходжкина, множественная миелома. Между тем одним из серьезных осложнений, ограничивающих возможности применения доксорубина, является кардиотоксичность. Еще в 70-х годах прошлого века было установлено, что в основе повреждающего действия доксорубина на мышцу сердца лежит прямое повреждение миоцитов [1]. Кроме того, возможны повреждение митохондрий, нарушение внутриклеточной концентрации кальция, связывание с мембранными липидами, гибель эндотелиальных клеток, апоптоз кардиомиоцитов [2, 3].

Факторами риска развития антрациклиновой кардиотоксичности являются возраст старше 65 лет, отягощенный кардиологический анамнез, предшествующая лучевая терапия на область средостения или левой половины грудной клетки, а также предшествующий прием антрациклинов. На основании проведенных ранее многочисленных исследований показано, что риск развития кардиотоксичности резко возрастает после достижения кумулятивной дозы доксорубицина, равной 550 мг/м² [2]. В то же время кардиотоксичность может развиваться в процессе противоопухолевой терапии, не достигнув предельных кумулятивных доз. При сочетанном введении доксорубицина с другими химиопрепаратами (паклитаксел, трастузумаб) кардиотоксичность развивается при более низких дозах доксорубицина [4, 5].

Для предупреждения развития кардиотоксичности наиболее часто используют доксорубин в дозах, не превышающих кумулятивные, однако это не всегда приемлемо в клинике. Также показано, что постоянная инфузия доксорубицина в течение 72—76 ч способна уменьшать кардиотоксичность, при этом не доказана эффективность и безопасность такой инфузии; кроме того, метод требует наличия центрального венозного катетера. Другой возможностью профилактики кардиотоксичности при химиотерапии на основе доксорубицина считается назначение кардио-

протекторов, однако их защитная роль недостаточна при возрастании кумулятивной дозы доксорубицина.

Еще одна возможность предупреждения кардиотоксичности, обусловленной доксорубицином, появилась после создания липосом. Липосомы стали не только новым способом доставки препарата в опухоль, но и существенным образом улучшили терапевтическую эффективность противоопухолевых препаратов и снизили токсичность по сравнению со свободными субстанциями [6, 7]. Одним из таких препаратов является келикс (Caelyx), производимый компанией Schering-Plough. Название препарата омонимично слову calyx, которое обозначает чашечку цветка — защитного внешнего слоя. Келикс представляет собой пегилированную липосомальную форму доксорубицина гидрохлорида, длительно циркулирующую в крови и обеспечивающую более высокую концентрацию доксорубицина в опухолевой ткани по сравнению с нормальными тканями [8]. Особые фармакокинетические характеристики келикса обусловлены уникальной структурой его молекулы: доксорубин инкапсулируется в липосомы, к поверхности которых присоединяется молекула полиэтиленгликоля. Такая форма позволяет значительно изменить фармакокинетику: уменьшить неспецифическое распределение доксорубицина в нормальных тканях и снизить пиковую концентрацию

действующего препарата в плазме крови (основная причина токсичности препарата). Более того, липосомальная форма способствует избирательному накоплению доксорубицина в опухолевых клетках. Липосомы келикса не захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы в связи с наличием на их поверхности молекулы полиэтиленгликоля. Как следствие препарат долго циркулирует в сыворотке крови. Благодаря небольшому диаметру липосомы келикса проникают через имеющие повышенную проницаемость стенки капилляров, которые питают опухоль. Разрушение липосомальной мембраны и высвобождение препарата происходит лишь после проникновения в опухоль.

Келикс имеет значительно больший период полувыведения по сравнению с традиционным доксорубицином (52—55 ч и ме-

Таблица 1. Сравнительные данные по токсичности доксорубицина и пегилированного липосомального доксорубицина (ПЛД)

Показатель	Доксорубин	ПЛД
Химические ожоги при попадании препарата подкожно	+++	+/-
Инфузионная реакция	—	+°
Тошнота/рвота	++	+/-
Миелосупрессия	+++	+
Стоматит/мукозит	++	++
Ладонно-подошвенный синдром	—	++
Кардиотоксичность	+++	+/-
Алопеция	+++	+
Традиционная доза, мг/м ²	60—75	40—50
Интенсивность дозы, мг/м ² в неделю	20—25	10—12,5
Кумулятивная доза, приводящая к появлению кардиотоксичности, мг/м ²	~450	Нет данных [*]

Примечание. "—" — отсутствие побочного эффекта, "+++" — тяжелая степень побочного эффекта; ° — значительно зависит от скорости введения; * — 34 больных, участвовавших в исследовании, получали ПЛД (медиана кумулятивной дозы 654 мг/м², минимальная — 500 мг/м², максимальная — 1450 мг/м²). При этом не зафиксированы проявления кардиотоксичности и понижение уровня фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более чем на 15%.

нее 10 мин соответственно) [9]. После инфузии келикса свободный доксорубин практически не определяется в плазме [10], что снижает воздействие препарата на нормальные ткани (в том числе на миокард), и вследствие этого - токсичность.

При проведении клинических исследований I—II фазы отмечена минимальная кардиотоксичность при дозах келикса 500—1450 мг/м² (в среднем 654 мг/м²). У больных, не получавших ранее антрациклины, изменение фракции выброса левого желудочка составило только 1%, а у больных, ранее получавших доксорубин, — 7% [9, 11]. При биопсии миокарда при суммарных дозах келикса 490—1320 мг/м² не отмечено морфологических проявлений кардиотоксического действия [12]. Специфическим побочным эффектом препарата является кожная токсичность, проявляющаяся в виде ладонно-подошвенного синдрома и стоматита/мукозита [13, 14]. Для уменьшения риска этих осложнений рекомендуется не превышать дозу келикса более 11—12,5 мг/м² в неделю [14].

В табл. 1 приведены сравнительные данные по токсичности стандартного и пегилированного липосомального доксорубина.

Поскольку лечение онкологических заболеваний часто требует назначения двух препаратов и более, во время проведения I фазы оценивали безопасность и эффективность липосомальных антрациклинов при их сочетании с другими препаратами (табл. 2).

Келикс в лечении пациентов с НХЛ и лимфомой Ходжкина

Комбинированные режимы химиотерапии на основе доксорубина являются стандартной терапией для лечения пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, как наиболее частой из так называемых агрессивных НХЛ. В то же время пожилой возраст пациентов, у которых чаще диагностируется это заболевание, фактически является наиболее важным прогностическим фак-

тором, значительно ограничивающим возможности применения как химиотерапии в целом, так и традиционного доксорубина в частности в связи с высокой токсичностью. Согласно результатам клинических исследований, смертность, связанная с лечением, составляет 10—15%, и в основном она обусловлена инфекционными осложнениями [18, 19]. При этом среди больных с негематологической токсичностью у 3—8% отмечена кардиотоксичность 3—4-й степени. Липосомальные антрациклины обладают значительными терапевтическими преимуществами, поскольку имеют минимальный риск развития кумулятивной кардиотоксичности [20]. В 1998—2000 гг. в Испании было проведено первое проспективное исследование II фазы по оценке эффективности келикса у пожилых больных [21]. Martino и соавт. при лечении 33 больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой заменили традиционный доксорубин в режиме СНОР на пегилированный липосомальный доксорубин (Caelyx) — ССОР [21]. Все больные, включенные в протокол, были старше 60 лет, а 80% пациентов — старше 70 лет (медиана — 74 года). До включения в исследование пациенты не получали лечения. У 60% больных была III—IV стадии заболевания, почти у 50% отмечены симптомы интоксикации; у 42% — низкий соматический статус. Келикс назначали в дозе 30 мг/м² в 1-й день 3-недельного цикла. Циклофосфан в дозе 750 мг/м² и винкристин в дозе 2 мг также вводили в 1-й день. Преднизолон в дозе 60 мг/м² больные получали в 1—5-й дни цикла. Объективный ответ отмечен у 64% больных (49% — полная ремиссия, 15% — частичный ответ). Вероятность однолетней общей и бессобытийной выживаемости составила 55 и 45% соответственно. Ни одного случая кардиотоксичности выявлено не было. Из побочных эффектов 3—4-й степени зафиксирована нейтропения в 21 (64%) случае. Другие по-

Таблица 2. Оценка безопасности сочетания ПЛД и других химиопрепаратов

Исследование	Заболевание	Число больных	Максимально переносимая доза, мг/м ²	Токсичность
Szelenyi и соавт., 1999 [15]	Множественная миелома	6	ПЛД 10—20 в 1-й день + ЦФ 200 в 1—4-й день + дексаметазон 40 мг в 1—4-й день в течение 3 нед	Нейтропения, 1 случай сердечной недостаточности через 3 нед после завершения терапии
Dingeldein, 2001 [16]	Множественная миелома	7	ПЛД 30 в 1-й день + дексаметазон 40 в дни 1—4, 9—12, 17—20-й + винкристин 1,4 в 1-й день + пиридоксин 100 мг 2 раза в день	Токсичность, не связанная с ПЛД
Bartlett и соавт., 2003 [17]	Лимфома Ходжкина	76	ПЛД 15 в 1, 8-й день + винорельбин 20 в 1, 8-й день + гемцитабин 1000 в 1, 8-й день каждые 3 нед или ПЛД 10 в 1, 8-й день + винорельбин 15 в 1, 8-й день + гемцитабин 800 в 1, 8-й день каждые 3 нед (как предтрансплантационный режим)	Фебрильная нейтропения, мукозит

бочные эффекты при использовании Келикса выявлялись редко. На основании полученных результатов была высказана идея о целесообразности проведения рандомизированного исследования, в котором сравнивали бы режимы СНОР и ССОР для лечения больных НХЛ.

В другом пилотном исследовании сходного режима ССОР были включены 7 больных с НХЛ промежуточной степени злокачественности ранее не получавших лечение [22]. Медиана возраста составила 75 лет. У всех пациентов зафиксирован ответ на терапию. В 5 случаях из 7 была достигнута полная ремиссия. У 3 больных признаки заболевания отсутствовали при медиане наблюдения 42–61 мес. Ни одного случая кардиотоксичности не зафиксировано.

По результатам исследования II фазы в Греции у 25 пациентов с агрессивной формой НХЛ, не получавших ранее лечения, авторы сделали вывод о высокой эффективности и безопасности пегилированного липосомального доксорубина. Медиана возраста больных составила 79 лет. Пациенты, включенные в протокол, получали химиотерапию по программе СНОР, в которой традиционный доксорубин заменили на пегилированный липосомальный в дозе 40 мг/м² [23]. Из 25 больных 14 имели НХЛ высокой и промежуточной степени злокачественности. У 8 из них была диффузная В-крупноклеточная лимфома. После 6 циклов лечения у 13 (52%) пациентов достигнута полная ремиссия, у 12 (48%) — частичный ответ. Ремиссия продолжалась не менее 12 мес. Медиана общей выживаемости составила 32 мес. Побочные эффекты были выражены умеренно (1–2-я степень), кардиотоксичности не отмечено.

В последние годы показана высокая эффективность противоопухолевой терапии НХЛ с применением ритуксимаба. F. Zaja и соавт. (2006) применили модифицированный режим R-СНОР с заменой доксорубина на пегилированный липосомальный доксорубин в дозе 30 мг/м² и со стандартными дозами других препаратов у 30 пожилых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой — 6 циклов через 21 день [24]. Кардиотоксичность оценивали эхокардиографически и по уровню сывороточного тропонина-I. В этом исследовании кардиотоксичности не выявлено. Данный режим оказался высокоэффективным (общий ответ — 76%, полный ответ — 59%). Также высказано предположение о том, что замена традиционного доксорубина пегилированным липосомальным ассоциирована с незначительной негематологической токсичностью, включая кардиотоксичность, и инфекционными осложнениями.

Исследователи из Cancer and Leukemia Group В изучили эффективность и безопасность пегилированного липосомального доксорубина, гемцитабина и винорельбина (GVD) при лечении

лимфомы Ходжкина. В протокол исследования был включен 91 пациент с резистентной лимфомой Ходжкина или с рецидивом заболевания, из них 40 пациентам ранее проводилась трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [17, 25]. Больным, не получавшим трансплантацию ($n=51$), вводили гемцитабин в дозе 1000 мг/м², винорельбин — 20 мг/м² и пегилированный липосомальный доксорубин — 15 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждого цикла. Дозы гемцитабина, винорельбина и пегилированного липосомального доксорубина были снижены до 800, 15 и 10 мг/м² соответственно для больных, которым ранее проводилась трансплантация. Частота общего ответа составила 70% (полная ремиссия у 19%, частичная — у 51% больных). Бессобытийная 4-летняя выживаемость у 49 пациентов, ранее не подвергавшихся трансплантации после химиотерапии по программе GVD с последующей трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток, составила 52%, общая выживаемость — 70%. У 39 пациентов после посттрансплантационного рецидива лечение по программе GVD обеспечило 4-летнюю бессобытийную выживаемость в 10% случаев, а общую выживаемость — в 34%. Что касается токсичности, у пациентов, которым ранее не проводилась трансплантация, наиболее часто отмечались мукозиты, а у имевших рецидивы после трансплантации — фебрильная нейтропения. Кардиотоксичности в исследовании не выявлено (кроме перикардального выпота у 1 пациента в группе больных с ранее проведенной аутотрансплантацией). На основании результатов исследования показано, что химиотерапия лимфомы Ходжкина по программе GVD является высокоэффективной и хорошо переносимой как в качестве предтрансплантационного режима «терапии спасения» (особенно в связи с возможностью амбулаторного лечения, в отличие от таких более интенсивных режимов, как ICE, ESHAP или Dexamethasone-ABM), так и для лечения посттрансплантационных рецидивов.

Кроме применения пегилированного липосомального доксорубина в составе комбинированных режимов химиотерапии НХЛ и лимфомы Ходжкина, имеется опыт успешного использования препарата в монотерапии у пожилых пациентов, получавших множественные курсы химиотерапии в анамнезе. Так, U. Wollina и соавт. (2001) сообщают о результатах лечения первичной Т-клеточной лимфомы кожи: назначение пегилированного липосомального доксорубина в дозе 20 мг/м² каждые 4 нед позволило получить длительную ремиссию у 8 из 10 пациентов без значительных побочных эффектов [26]. В 2003 г. было опубликовано исследование U. Wollina и соавт. о результатах монотерапии пегилированным липосомальным доксорубином, проводимой у 34 боль-



пегилированный липосомальный доксорубицин гидрохлорид

Создан для эффективности. Усовершенствован для безопасности



КЕЛИКС – антрациклиновый препарат с высокой эффективностью и низким риском развития кардиологических осложнений для лечения больных с метастатическим раком молочной железы^{3,4}

КЕЛИКС – неплатиновый препарат первого выбора для терапии больных с рецидивом рака яичников^{1,2}

КЕЛИКС – оптимальный баланс эффективности и безопасности, обеспечивающий высокое качество жизни¹⁻⁴

¹ J. Tate Thigpen, Gynecologic Oncology 96 (2005) 10-18

² Gordon A.N., J of Clin Oncol, 2001, vol 19, p 3312-3322

³ O'Brien M.E.R., et al., Ann of Oncol, 2004, vol 15, p 440-449

⁴ Keller A.M., et al., J of Clin Oncol, 2004, vol 22, p 3839-3901



Дополнительная информация по применению препарата

может быть получена в представительстве компании Шеринг-Плау Централ Ист АГ

Адрес: 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2. Тел.: (495) 916 71 00, 411 51 53

ных Т-клеточной лимфомой кожи [27]. В работе итальянских авторов (2007) также показана высокая эффективность монотерапии пегилированным липосомальным доксорубицином в лечении первичной Т-клеточной лимфомы кожи: общий ответ — 84,2%, полный ответ — 42,1% [28]. Di Bella и соавт. из США (2003) проводили монотерапию пегилированным липосомальным доксорубицином в дозе 30 мг/м² каждые 3 нед пациентам НХЛ с низкой степенью злокачественности [29]. При этом, наряду с хорошей эффективностью пегилированного липосомального доксорубицина, отмечен единичный клинически значимый случай кардиотоксичности. В 2006 г. опубликованы результаты исследования II фазы эффективности монотерапии пегилированного липосомального доксорубицина в лечении рецидивов у 18 больных с агрессивными НХЛ — преимущественно диффузной В-крупноклеточной и лимфомой из клеток мантийной зоны [30]. Проводилось 6 циклов лечения по 40—50 мг/м², в основном с паллиативной целью. У 4 (23%) пациентов достигнута частичная ремиссия, у 5 — стабилизация заболевания, у 8 пациентов болезнь прогрессировала на фоне терапии келиксом. Общая выживаемость в течение 6 мес составила 50%, в течение 1 года — 39%. В то же время эта категория больных имела минимальный риск кардиотоксичности.

Некоторые результаты лечения пегилированным липосомальным доксорубицином приведены в табл.3.

**Пегилированный липосомальный доксорубин
в лечении больных множественной миеломой**

Для лечения больных с множественной миеломой, которым в дальнейшем планируется высокодозная терапия с аутологичной трансплантации

ей стволовых клеток, с индукционной целью наиболее часто применяют комбинацию винкристина и традиционного доксорубицина — постоянная или болюсная инфузия в 1—4-й дни, дексаметазон внутрь импульсами в 1—4-й, 9—12-й и 17—20-й дни или реже (с уменьшенной дозой дексаметазона) только в 1—4-й дни 28-дневного цикла (VAD или VAd). Обычно индукционная терапия позволяет добиваться полной или частичной ремиссии заболевания, однако кумулятивная кардиотоксичность может ограничивать количество циклов такого лечения, уменьшая эффективность этой терапии в целом. Кроме того, постоянная 96-часовая инфузия представляет значительные неудобства для пациентов и создает риск осложнений, связанных с необходимостью катетеризации центральной вены. Применение пегилированного липосомального доксорубицина позволяет достичь сопоставимой эффективности, но с уменьшенной токсичностью. В то же время особенности фармакокинетики пегилированного липосомального доксорубицина с замедленным высвобождением доксорубицина дают возможность адекватно заменить постоянную 96-часовую инфузию, не снижая эффективность лечения, а также минимизировать необходимость госпитализации на каждый цикл. Не менее важным для клиники оказалась способность пегилированного липосомального доксорубицина накапливаться в повышенной концентрации в областях неоваскуляризации, очень характерных для множественной миеломы [32]: в одном из исследований подтверждено, что лечение пегилированным липосомальным антрациклином в составе комбинированной химиотерапии (программа DVd) способствует уменьшению плотности микрососудов

Таблица 3. Применение липосомальных антрациклинов для лечения больных НХЛ и лимфомой Ходжкина (исследования II фазы)

Исследование	Тип лимфомы	Режим	Число больных	Частота ответа, %	БСВ	ОВ
Martino и соавт., 2002 [21]	В-клеточная НХЛ у пожилых больных	ПЛД-COP	33	64	45% — 1 год	55% — 1 год
Tsavaris и соавт., 2002 [23]	НХЛ у пожилых больных	ПЛД-COP	25	100	>12 мес	32 мес (медиана)
Wollina и соавт., 2003 [27]	Т-клеточная, кожная НХЛ	ПЛД	34	88	13,3 мес	—
Bartlett и соавт., 2003 [17]	Рефрактерная форма лимфомы Ходжкина, рецидив лимфомы Ходжкина	ПЛД+ гемцитабин + винорельбин	38	63	Нет данных	Нет данных
Di Bella и соавт., 2003 [29]	НХЛ низкой степени злокачественности	Монотерапия ПЛД	32	31	11 мес	29,6 мес (медиана)
Tulpule и соавт., 2004 [31]	Агрессивная В-клеточная НХЛ	ПЛД-COP + ритуксимаб	19	100	Нет данных	Нет данных

Примечание. ПЛД — пегилированный липосомальный доксорубин, COP — циклофосфан + винкристин + преднизолон; БСВ — бессобытийная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

у больных множественной миеломой [33].

Проведенные исследования показали эффективность использования пегилированных липосомальных антрациклинов в составе таких программ индукционной терапии, как DVD, или с уменьшением дозы дексаметазона — DVd. При этом пегилированный липосомальный доксорубин назначался в 1-й день в дозе 40 мг/м², винкристин также только в 1-й день в дозе 2 мг.

Для сравнения эффективности и безопасности индукционных режимов химиотерапии VAd и DVD M. Dimopoulos и соавт. (2003) было проведено рандомизированное проспективное многоцентровое исследование, в которое вошли 259 ранее нелеченных пациентов с множественной миеломой [34]. Пациенты получали пероральный дексаметазон в 1—4-й дни каждого 28-дневного цикла и в 9—12-й и 17—20-й дни первого и третьего цикла терапии. Пациенты в группе VAd-терапии (*n*=127) получали болюсно винкристин в дозе 0,4 мг/м² и доксорубин в дозе 9 мг/м² в 1—4-й дни. Пациенты в группе DVD-терапии (*n*=132) получали внутривенно пегилированный липосомальный доксорубин в дозе 40 мг/м² и винкристин 2 мг в 1-й день. Общий ответ на лечение был фактически одинаковым: 61,4% для группы терапии по программе VAd и 61,3% для пациентов, лечившихся по программе DVD. При этом в 1-й группе полный ответ был у 12,6%, частичный — у 48,8%, во 2-й группе (DVD-терапия) — у 12,9 и 48,4% соответственно. Побочные эффекты в этих группах также были примерно одинаковыми, кроме более частой встречаемости алопеции в группе VAd-терапии (55% против 37% у пациентов на фоне DVD-терапии) и ладонно-подошвенного синдрома в группе лечившихся по программе DVD — 13% против 2% в группе VAd-терапии. Важным клиническим преимуществом лечебного режима DVD оказалась необходимость только 1 визита для введения пегилированного липосомального доксорубина в каждом цикле, по сравнению с 4 визитами для получения болюсных инъекций обычного доксорубина по схеме VAd.

Сходное рандомизированное мультицентровое исследование было проведено в США для изучения эффективности и безопасности индукционных режимов химиотерапии VAd и DVd [35, 36]. Пациенты в группе VAd (*n*=95) получали винкристин в дозе 0,4 мг/день и традиционный доксорубин — 9 мг/м²/день постоянной инфузией в 1—4-й дни, а также пероральный дексаметазон — 40 мг в 1—4-й дни каждого 4-недельного цикла. Пациенты в группе DVd (*n*=97) получали внутривенную инъекцию в дозе 40 мг/м² пегилированного липосомального доксорубина и винкристина 1,4 мг/м² (максимум 2 мг) в 1-й день, а также пероральный дексаметазон 40 мг в 1—4-й дни каждого 4-недельного цикла. Выполнено минимум 4 цикла

с последующей аутологичной трансплантацией, либо до достижения максимального ответа и фазы плато, или при появлении признаков неприемлемой токсичности. Всего было включено 192 пациента. Средний возраст больных составил 59 лет (от 37 до 84 лет). Объективный ответ отмечен у 44,3% в группе DVd-терапии и у 41% в группе VAd-терапии. Аутологичную трансплантацию выполнили 31 (35,6%) больному в группе DVd-терапии и 30 (34,1%) пациентам в группе VAd-терапии. Исследователи установили, что оба режима терапии имеют сопоставимую эффективность. При этом в группе DVd-терапии значительно реже встречалась нейтропения 3—4-й степени (10,3% против 24,2% в группе VAd-терапии), реже наблюдался сепсис (3,1% против 8,4%), меньше была длительность использования антибиотиков или ростовых факторов. Вместе с тем в группе DVd-терапии отмечался более часто ладонно-подошвенный синдром (25% против 1% в группе VAd-терапии), в основном 1—2-й степени. Кроме того, изучена продолжительность госпитализации. Для проведения 35% циклов VAd и 4% циклов DVd потребовалась госпитализация пациентов. Суммарное количество дней, в течение которых требовалась госпитализация пациентам для введения препаратов, составила 732 дня для группы VAd-терапии и 139 дней для пациентов, лечившихся по программе DVd. При медиане наблюдения 21 мес для группы DVd-терапии и 20 мес для группы VAd-терапии не выявлено значительных различий по показателям безрецидивной и общей выживаемости больных. Так, однолетняя безрецидивная выживаемость составила 78% для группы DVd-терапии и 76% для группы VAd-терапии, а 2-летняя — соответственно 53 и 56%. Одногодичная общая выживаемость была 88% для группы DVd-терапии и 85% для группы VAd-терапии, 2-летняя общая выживаемость составила 79 и 72% соответственно. При изучении стоимости и эффективности терапии оказалось, что затраты на лечение в группе DVd-терапии были значительно ниже (\$31 755 против \$60 275 в группе VAd-терапии) [37].

Проведены также исследования для уточнения значения включения в программы DVd-терапии талидомида [38, 39], ограничения применения винкристина в программах с пегилированным липосомальным доксорубином [40] или сочетания пегилированного липосомального доксорубина с бортезомибом [41].

С учетом высокой эффективности леналидомида в лечении рефрактерной и рецидивирующей форм множественной миеломы была изучена комбинация леналидомида с DVd-терапией [42]. Показано, что применение ленолидамида в дозе 10 мг в день в 1—21-й дни и DVd каждые 28 дней (DVd-R) хорошо переносится. При этом хороший результат получен в группе пациентов с преиму-

шественно рефрактерной множественной миеломой: у 62 больных общий ответ составил 75%, у 29% — полная или почти полная ремиссия. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 12 мес, а медиана общей выживаемости на момент публикации результатов (2006 г.) еще не достигнута.

В 2007 г. были опубликованы результаты крупного ($n=646$) международного рандомизированного исследования III фазы по применению сочетания пегилированного липосомального доксорубина с бортезомибом в сравнении с монотерапией бортезомибом у больных с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой [43]. На фоне комбинированной терапии медиана времени до прогрессирования увеличилась с 6,5 до 9,3 мес. Как показало исследование, 15-месячная выживаемость на фоне терапии пегилированным липосомальным доксорубином с бортезомибом составила 76% по сравнению с 65% при монотерапии бортезомибом ($p=0,03$). Данные полной и частичной ремиссии примерно одинаковы: 44% в группе комбинированной терапии и 41% в группе монотерапии. На фоне комбинированной терапии длительность ответа была достоверно больше — 10,2 мес против 7 мес, но и частота побочных эффектов 3—4-й степени оказалась несколько выше (80% против 64% на фоне монотерапии).

Результаты исследований показали, что пегилированный липосомальный доксорубин обладает высокой эффективностью в комбинации с различными химиотерапевтическими препаратами у больных с множественной миеломой как в первой линии лечения, так и при рефрактерной или рецидивирующей формах. Кроме того, пегилированный липосомальный доксорубин оказывает меньший миелосупрессивный эффект, обладает меньшей кардиотоксичностью, не требует центрального венозного катетера или постоянной 96-часовой инфузии при лечении множественной миеломы, а программы на его основе более приемлемы по соотношению стоимость—эффективность [44]. В настоящее время требуются проспективные рандомизированные исследования эффективности и безопасности этих программ для оценки долгосрочных исходов у больных с множественной миеломой.

Таким образом, использование цитостатиков в новой форме — липосом является весьма эффективным и перспективным вариантом терапии как солидных опухолей, так и гемобластозов. Клиническое применение пегилированного липосомального доксорубина показало высокую эффективность препарата при целом ряде агрессивных и индолентных НХЛ и множественной миеломе.

Опыт успешного клинического применения пегилированного липосомального доксорубина позволяет предполагать, что использование липосомальных форм цитостатиков значительно рас-

ширится в будущем. Оригинальным направлением в липосомологии стала разработка нового поколения лекарственных препаратов — иммунолипосом. Иммунолипосомы представляют собой липосомы, к которым прикреплены моноклональные антитела, обеспечивающие специфическое связывание липосом с антиген-позитивными клетками, а липосомы несут соответствующий гидрофобный или гидрофильный химиотерапевтический препарат. К настоящему времени описано несколько препаратов иммунолипосом, потенциально перспективных для применения в гематологической практике. Они направлены против клеток, экспрессирующих антигены CD19 (обще-В-клеточный маркер) [45], LL2 (антиген В-клеточной лимфомы) [46] и др. Дальнейшие клинические исследования позволят определить роль и место этих препаратов в онкогематологии.

Заключение

Традиционные антрациклины являются одними из наиболее эффективных препаратов для лечения онкогематологических заболеваний, однако возможности их применения ограничены из-за различных проявлений токсичности, особенно кумулятивной кардиотоксичности. Пегилированный липосомальный доксорубин (келикс) обладает свойством накапливаться преимущественно в опухолевой ткани. Он разработан с целью уменьшения кардиотоксичности при сохранении эффективности традиционных антрациклинов. Результаты клинических исследований подтверждают, что пегилированный липосомальный доксорубин в целом хорошо переносится и обладает более благоприятным профилем безопасности по сравнению с традиционными антрациклинами. Препарат эффективен при лечении многих опухолей, и в особенности тех, которые поддаются терапии традиционным доксорубином. НХЛ, лимфома Ходжкина и множественная миелома хорошо лечатся данным препаратом, что позволяет рекомендовать его в первую очередь для лечения пациентов пожилого возраста. Кроме того, пегилированный липосомальный доксорубин, как показали исследования, имеет преимущества не только в связи с меньшей кардиотоксичностью, но и меньшим миелосупрессивным эффектом, не требует центрального венозного катетера или постоянной 96-часовой инфузии при лечении множественной миеломы, а программы на основе пегилированного липосомального доксорубина являются более приемлемыми по соотношению стоимость—эффективность.

В то же время для определения эффективности и безопасности липосомальных пегилированных антрациклинов и широкого внедрения их в практику лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями необходимы дальнейшие клинические исследования.

Л и т е р а т у р а

1. Ferrans V.J. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiac toxicity. *Canc Treat Rep* 1978;62:955—61.
2. Ewer M.S., Benjamin R.S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic Drugs. In: *The Chemotherapy source book*. Ed. M.C. Perry. 1997. p. 649—63.
3. Olson R.D., Mushlin P.S., Breuner D.E. et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol. *Proc Natl acad Sci USA* 1988;85:3585—9.
4. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783—92.
5. Singal P.K., Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900—5.
6. Lasic D.D., Papahadjopoulos D. Liposomes revisited. *Science* 1995;267:1275—6.
7. Harrington K.L., Lewanski C.R., Stewart S.W. Liposomes as vehicles for targeted therapy of cancer/Part.2: Clinical development. *Clin Oncol* 2000;12:16—24.
8. Allen T.M., Martin F.J. Advantages of liposomal delivery systems for anthracyclines. *Semin Oncol* 2004;31(Suppl 13):5—15.
9. O'Brien M.E.R., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (Caelyx/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;5(3):440—9.
10. Gabizon A., Catane R., Uziely B. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene glycol coated liposomes. *Cancer Res* 1994;54:987—92.
11. Theodoulou M., Hudis C. Cardiac profiles of liposomal anthracyclines. Greater cardiac safety versus conventional doxorubicin? *Cancer* 2004;100(10):2052—63.
12. Wingler N., O'Brien M., Rosso R. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx/Doxil) vs. doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 2002;21:1; s. 45a, N177.
13. Lotem M., Hubert A., Lyass O. et al. Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Arch Dermatol* 2000;136:1475—80.
14. Alberts D.S., Garcia D.J. A safety review of pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of various malignancies. *Oncology* 1997; Suppl 11:54—62.
15. Szeleenyi H., Siehl J., Menssen H.D. et al. Cyclophosphamide, liposomal doxorubicin and dexamethasone (CLAD) is safe and efficacious in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1999;35(Suppl 14):337—44.
16. Dingeldein G.C., Hoffmann M., Huebner G. et al. Phase I/II study with liposomal-encapsulated doxorubicin in VAD-protocol for patients with multiple myeloma. *Blood* 2001;98:308b (abstr 4985).
17. Bartlett N., Niedzwiecki D., Johnson J. et al. A phase I/II study of gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin for relapsed Hodgkin's disease: Preliminary results of CALGB 59804. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:566 (abstr 2275).
18. Bastion Y., Blay J.Y., Divine M. et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival - a groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 1997;15:2945—53.
19. Niitsu N., Iijima K. Full-dose CHOP chemotherapy combined with granulocyte colony-stimulating factor for aggressive non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a prospective study. *Ann Hematol* 2001;80:602—6.
20. Ewer M.S., Martin F.J., Henderson I.C. et al. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Semin Oncol* 2004;31 (Suppl 13):161—81.
21. Martino R., Perea G., Caballero M.D. et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results from a prospective phase II study. *Haematologica* 2002;87:822—7.
22. Topilow A.A., Mencil P.J., Nahum K. et al. Cyclophosphamide/pegylated liposomal doxorubicin/vincristine/prednisone (CDOP) in the treatment of intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma (IG-NHL): A five-year follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:596 (abstr 2397).
23. Tsavaris N., Kosmas C., Vadiaka M. et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the CHOP regimen for older patients with aggressive (stages III/IV) non-Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Res* 2002;22:1845—8.
24. Zaja F., Tomadini V., Zaccaria A. et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47(10):2174—80.
25. Bartlett N., Niedzwiecki D., Johnson J. et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18:1071—9.
26. Wollina U., Graefe T., Kaatz M. Pegylated doxorubicin for primary cutaneous T-cell lymphoma: a report on ten patient with follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:128—34.
27. Wollina U., Dummer R., Brockmeyer N.H. et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003;98:993—1001.
28. Pulini S., Rupoli S., Goteri G. et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica* 2007;92:686—9.
29. Di Bella N.J., Khan M.M., Dakhil S.R. et al. Pegylated liposomal doxorubicin as single-agent treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: A phase II multicenter study. *Clin Lymphoma* 2003;3:235—40.
30. Macpherson N., Belch A., Taylor M. et al. Liposomal encapsulated doxorubicin (Caelyx) in the treatment of relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A phase II study. *Leuk Lymphoma* 2006;47(7):1327—32.
31. Tulpule A., Khan A.U., Mohrbacher A.F. et al. A phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (DR-COP) in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:602 (abstr 6688).
32. Vacca A., Ribatti D., Roncali L. et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994;87:503—8.
33. He X.S., Srkalovic G., Hsi E.D. et al. The effects of different chemotherapeutic regimens on bone marrow microvessel density in patients with multiple myeloma [abstract 2424]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:603.
34. Dimopoulos M.A., Pouli A., Zervas K. et al. Prospective randomized comparison of vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as intravenous bolus injection and VAD with liposomal doxorubicin as first-line treatment in multiple myeloma. *Ann Oncol* 2003;14:1039—44.
35. Hussein M.A., Rifkin R., Gregory S.A. et al. DVd versus VAd in the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma (n-MM): An update from a randomized multicenter trial. *Blood* 2003;102:453a (abstr 1653).
36. Rifkin R.M., Gregory S.A., Mohrbacher A., Hussein M.A. Pegylated Liposomal Doxorubicin, Vincristine, and Dexamethasone Provide Significant Reduction in Toxicity Compared with Doxorubicin, Vincristine, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. A Phase III Multicenter Randomized Trial. *Cancer* 2006;106:848—58.

37. Hussein M.A., Wildgust M., Fastenau J. et al. Cost effectiveness of DVd vs VAd in newly diagnosed multiple myeloma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:567 (abstr 6548).
38. Agrawal N., Hussein M.A., Elson P. et al. Pegylated doxorubicin, vincristine, reduced frequency dexamethasone and thalidomide (DVd-T) in newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood* 2003;102:237a (abstr 831).
39. Zervas K., Dimopoulos M.A., Hatziharisi E. et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD Doxil): A phase II multicenter study. *Ann Oncol* 2004;15:138.
40. Rossi J.-F., Jourdan E., Legouffe E. et al. Intermediate analysis of a prospective randomised comparison of standard

- VAD protocol (vincristine, doxorubicin and dexamethasone) and pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/CAELYX) plus dexamethasone as a first-line treatment in multiple myeloma (MM). *Blood* 2003;102:447a (abstr 1631).
41. Orlowski R.Z., Voorhees P.M., Garcia R.A. et al. Phase I study of the proteasome inhibitor bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin in patients with refractory hematologic malignancies. *Blood* 2003;102:449a (abstr 1639).
42. Baz R., Walker E., Karam M.A. et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Ann Oncol* 2006;17:1766—71.
43. Orlowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P. et al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin

- Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892—901.
44. Hussein M.A., Anderson K.C. Role of Liposomal Anthracyclines in the Treatment of Multiple Myeloma. *Semin Oncol* 2004;31(Suppl 13):147—60.
45. Lopes de Menezes D.E., Pilarski L.M., Belch A.R., Alien T.M. Selective targeting of immunoliposomal doxorubicin against human multiple myeloma in vitro and ex vivo. *Biochim Biophys Acta* 2000;1466(1—2):205—20.
46. Lundberg B.B., Griffiths G., Hansen H.J. Specific binding of sterically stabilized anti-B-cell immunoliposomes and cytotoxicity of entrapped doxorubicin. *Int J Pharm* 2000;205(1—2):101—8.



Вэб-сайт **Cure4Kids** — это всеобъемлющая образовательная программа, созданная для улучшения качества педиатрии во всем мире. **Cure4Kids** — это широкий доступ к материалам для продолжения медицинского образования, инструмент общения для тех, кто лечит детей с онкологическими и другими жизнеугрожающими заболеваниями.

Cure4Kids обеспечивает материалами более 14 тыс. врачей, медсестер и других работников здравоохранения в 161 стране мира. Это семинары и конференции, полнотекстовые книги и журнальные статьи, курсы для самообразования, а также лекции, сопровождаемые аудиозаписью. Многие материалы можно использовать в образовательных целях. С 2002 г. (с момента создания **Cure4Kids**) по май 2008 г. более 1 млн

700 тыс. различных материалов было «скачано» пользователями **Cure4Kids**. **Все услуги и ресурсы бесплатны!**

Материалы сайта разработаны ведущими мировыми экспертами в области детской онкологии, гематологии, а также таких жизнеугрожающих заболеваний, как ВИЧ/СПИД. Хотя большая часть информации рассчитана на англоговорящих пользователей, часть материалов представлена на испанском, португальском, русском, китайском и арабском языках. Некоторые разделы предназначены для проведения он-лайн конференций, обмена данными и обсуждения схем лечения. Более 180 международных групп постоянно встречаются на **Cure4Kids** для обсуждения трудных случаев.

В планах **Cure4Kids** — расширение объема доступной информации, со-

вершенствование образовательных методов, более активное сотрудничество с основными медицинскими сообществами, больницами и научными институтами. Хотелось бы процитировать слова врача из Марокко, зарегистрированного на **Cure4Kids**: «Удивительно, как быстро **Cure4Kids** стал необходимым в нашей повседневной работе. Этот действительно новаторский и крайне полезный сайт для тех, кому приходится работать, как нам, с крайне ограниченными ресурсами и лимитированным доступом к нужной информации».

Стать пользователем **Cure4Kids** вы можете посетив вэб-сайт www.cure4kids.org/register. Регистрация бесплатна и рекомендована всем врачам, медицинскому персоналу и научным сотрудникам, независимо от страны проживания.

Красные кружочки на рисунке вверху обозначают местоположение всех пользователей Cure4Kids на 16 мая 2008 г. Регистрируйтесь на Cure4Kids.org/register