



# Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

АВГУСТ 2016 №4 (17)

## слово редактора



**Игорь Георгиевич РУСАКОВ**

Д.м.н., проф., президент фонда «Вместе против рака», вице-президент РООУ, зам. главного врача по онкологии ГКБ № 57, главный редактор газеты «Онкология Сегодня»

## Дорогие читатели!

В очередном выпуске газеты особое место отведено теме лечения, профилактики и скрининга рака молочной железы. В преддверии Всероссийского конгресса Российского общества онкомаммологов мы подготовили несколько интервью с ведущими онкологами, которые представляют свое видение о существующих достижениях и проблемах в данной области.

Хочется отметить, что в этом году проводится юбилейное мероприятие РООМ. Уверен, конгресс пройдет конструктивно, и надеюсь, что в следующих выпусках «Онкологии Сегодня» мы сможем поднять актуальные вопросы, затрагивающие самые разные аспекты в решении проблем лечения и скрининга рака молочной железы.

Продолжая тему обеспеченности противоопухолевыми препаратами и внедрения в повседневную практику современных онкологов дженериков, мы поднимаем проблему безопасности и ускоренной регистрации воспроизведенных лекарственных средств в нашей стране. Ситуация вокруг дженериков оставляет открытыми ряд вопросов, ответы на которые мы попытались найти вместе с экспертами. Думаю, эта тема достойна дискуссии и найдет дальнейшее продолжение, в том числе на страницах нашей газеты.

Многие из нас не любят обсуждать с пациентами индивидуальный прогноз и дают весьма расплывчатые ответы относительно ожидаемой продолжительности жизни. Новый подход к оценке медианы выживаемости, представленный в текущем номере, вероятно, поможет установить между врачом и пациентом более доверительные отношения.

Желаю интересного чтения и конструктивной работы!

## ИНТЕРВЬЮ

# Рак молочной железы: мифы и реальность

О достижениях и проблемах российских онкомаммологов — в интервью с чл.-корр. РАН, президентом Российского общества онкомаммологов (РООМ), проф. В.Ф. Семиглазовым.



— Владимир Федорович, рак молочной железы (РМЖ) считается одним из самых распространенных заболеваний в мире. Что-то изменилось? Расскажите, пожалуйста, о последних тенденциях мировой и российской медицинской статистики по РМЖ.

— Значительная часть современного мира столкнулась с проблемой роста заболеваемости РМЖ. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), большинство новых случаев и смертельных исходов РМЖ регистрируется в наименее развитых странах мира, где ресурсы для

лечения этого заболевания весьма ограничены. Однако ВОЗ не обладает полнотой всех данных, и ее оценки остаются только приблизительными. На территории Российской Федерации в 2014 году было выявлено 65 тыс. новых случаев РМЖ и зарегистрирована гибель около 22 тыс. пациенток с этим заболеванием. Для сравнения, в США в том же году было диагностировано 230 тыс. новых случаев и умерли более 40 тыс. пациенток, что почти в два раза больше, чем в России.

— Но и заболевают при этом гораздо чаще...

— Для прояснения ситуации я хотел бы дополнительно остановиться на нескольких статистических показателях. Например, в том же 2014 году, по данным популяционного канцер-регистра в Санкт-Петербурге, стандартизированный показатель заболеваемости РМЖ составил 51,7 случаев на 100 тыс. населения. Это в полтора-два раза ниже, чем в Северной Америке и ряде стран Евросоюза. Далее мы ориентируемся и на другие данные популяционного канцер-

регистра в Санкт-Петербурге и Северо-Западном федеральном округе, который располагает базой данных не только о заболеваемости, смертности и однолетней летальности, но и информирует о наблюдаемой и относительной выживаемости онкологических пациентов. Другого такого всеобъемлющего информационного центра в России пока нет. Согласно международным стандартам, отраженным в документе Eurocare-2015, показатель относительной пятилетней выживаемости пациенток с РМЖ в странах Евросоюза в прошлом году должен был составить около 80–82%. Напомню, что документ этот публикуется Международным агентством по изучению рака (МАИР), являющимся одним из подразделений ВОЗ.

По сведениям руководителя популяционного канцер-регистра в Санкт-Петербурге проф. В.М. Мерабишвили, уже в 2006 г., то есть 10 лет назад, этот показатель для северной столицы составлял 73,8%. ●

Продолжение на стр. 2

## ТЕМА НОМЕРА

# НЛО: непознанные лекарственные объекты

Слепота — оружие против времени и пространства...  
«Ослепление» Элиас Канетти

Можно смотреть и не видеть. Можно слушать и не слышать. Можно лечить и не знать, чем лечим. К последнему жизненному наблюдению можно отнести ряд дженериков, свойства которых зачастую отличаются от оригинальных препаратов. Удивительно, большинство врачей и часть пациентов знают об этом повсе-

местно распространенном явлении, но производственные и регулирующие силы стараются его не замечать. Своим видением проблем, связанных с оборотом дженериков, а также их возможным решением в интервью ОС поделились к.м.н., врач-онкоуролог ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики»

Минздрава России Рустем Айратович Гафанов и д.м.н., проф., президент фонда «Вместе против рака», вице-президент РООУ, зам. главного врача по онкологии ГКБ №57, главный редактор газеты «Онкология Сегодня» Игорь Георгиевич Русаков.

Продолжение на стр. 8

## СОБЫТИЕ

# Журнал «Онкоурология» включен в SCOPUS

Один из ведущих российских научных журналов, официальное издание Общероссийской общественной организации «Российское общество онкоурологов» (РООУ), включен в базу данных SCOPUS, заняв достойное место среди отечественных научных журналов.

Свой 10-й юбилей журнал «Онкоурология» отметил в прошлом году. Однако настоящим подарком для редколлегии, издательства и, конечно, авторов журнала стал 11-й день рождения.

Научный статус издания признан международными экспертами, что еще раз подтверждает высокий уровень публикаций, их актуальность и научную значимость, в том числе в мировом медицинском сообществе. В редакции не скрывают: включение в международный индекс цитируемости — это большой успех. На сегодняшний день SCOPUS — крупнейшая в мире универсальная реферативная база данных, предоставляющая возможность отслеживания научной цитируемости публикаций. Напомним, что журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК, в которых авторы, претендующие на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, публикуют основные результаты своих работ. Также журнал представлен в Научной электронной библиотеке и включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). С 2015 года он зарегистрирован в CrossRef, а электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.

Журнал выпускается под руководством главного редактора, д.м.н., проф., ведущего научного сотрудника отделения онкоурологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Бориса Павловича Матвеева. За 11 лет в «Онкоурологии» опубликовано свыше 500 актуальных научных работ российских авторов. ●



# Рак молочной железы: мифы и реальность

Продолжение, начало на стр. 1

И я бы подчеркнул, что эта цифра очень неплохо характеризовала уровень работы онкологической службы северной столицы в те годы! По данным регистра по РМЖ, включающему сведения о пациентках, лечившихся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга, показатель общей пятилетней выживаемости превысил 80% еще в 2012 г. (Палтуев Р.М., 2016 — Ред.).

Кстати, неоднократно упоминаемый как очень высокий, а потому вызывающий зависть у онкологов всего мира показатель общей пятилетней выживаемости пациенток с РМЖ в США (на уровне 90%) на самом деле достигался только у женщин, которым диагноз был установлен на ранних стадиях. Но если обратиться именно к этому «раннему показателю» для российских женщин, то оказывается, что он у нас несколько не хуже американского!

## — Выходит, разговоры о неблагоприятной ситуации в лечении РМЖ в России в сравнении с другими странами — это миф?

— За рубежом, кстати, не считают, что в России ситуация с лечением РМЖ плачевна! Однако вполне благоприятной я бы ситуацию не назвал. Думаю, что и мои коллеги по РООМ далеки от того, чтобы признать положение с лечением РМЖ в нашей стране блестящим, хотя успехи в диагностике и лечении этого заболевания достигнуты немалые. На ситуацию необходимо смотреть в целом. В течение многих десятилетий РМЖ был самой частой опухолью у женщин и наиболее распространенной причиной онкологической смертности в мире. За исключением США. Здесь, по непонятным еще причинам, 1-е место по смертности от рака у женщин занимают опухоли легкого, а не молочной железы.



То есть в четыре-восемь раз меньше, чем при других солидных опухолях.

Еще один важный показатель контроля онкологической патологии — медиана выживаемости. В Санкт-Петербурге к 2014 году наблюдаемые показатели медианы выживаемости для пациентов с раком печени и поджелудочной железы составили всего лишь три месяца, для рака легкого — семь месяцев, и столько же для рака желудка. А для РМЖ — 10 лет (Мерабишвили В.М., 2016 – Ред.).

Надо также иметь в виду, что большинство пациентов с раком желудка, печени, поджелудочной железы после постановки диагноза погибают в весьма ранние сроки (в интервале от трех до семи месяцев). В то же время значительное число пациенток с РМЖ на 8-10-м году погибают не от самой опухоли, а от неонкологических сопутствующих заболеваний. И так, общая продолжительность медианы выживаемости для пациенток с РМЖ превышает в 17–40 раз тот же показатель для больных с названными мной опухолями желудочно-кишечного тракта и легких (Беляев А.М., Манихас Г.М., Мерабишвили В.М., 2016 – Ред.). Аналогичная закономерность, отражающая тревожную картину высокой и неконтролируемой смертности от различных онкопатологий, но не от РМЖ, характерна для всех развитых стран мира, включая Западную Европу и Северную Америку.

Конечно, потери в нашей стране среди больных с этой патологией еще весьма велики, хотя и сравнимы с другими экономически развитыми странами. Сопоставление показателей 5- или 10-летней безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от стадии заболевания в наиболее благополучных регионах России, где ведется адекватная канцер-регистрация, не выявляет существенных отличий. В таких условиях результативность технологий противоопухолевой терапии РМЖ, применяемых в России и других развитых странах, в основном совпадает.

В то же время выявляется одно важное отличие, определяющее смертность женского населения от РМЖ. Я говорю о значительно большем удельном весе III-IV стадий РМЖ на момент первичной постановки диагноза в нашей стране. И это несмотря на то, что практически все российские регионы сейчас полностью оснащены современной техникой для проведения маммографического скрининга.

## — В чем, на Ваш взгляд, причина неудовлетворительного состояния скрининга РМЖ в России?

— Известно, что в странах, поддерживающих проведение маммографического скрининга в рамках отдельной программы, субсидируемой государством, не менее 80% женского населения в возрасте 50–69 лет действительно в нем участвуют. В России подобной программы нет. По сведениям популяционных канцер-регистров Северо-Западного федерального округа, маммографию проходят всего лишь около 20% женщин. А это означает, что нам еще только предстоит выполнить огромную работу, координирующую деятельность не только онкологов и гинекологов, но и врачей многих других специальностей. Наша главная цель — мотивация и привлечение к участию в скрининге женщин старше 45 лет. Ведь благодаря качественно проводимому маммографическому скринингу женщин в возрасте 50–70 лет смертность от РМЖ снижается на 30%. Важнейшая роль в информировании и привлечении внимания общества к проблеме ранней диагностики РМЖ должна отводиться СМИ.

Подчеркну, что в мире нет ни одной страны, где наблюдалось бы снижение смертности от РМЖ без проведения регулярного маммографического скрининга. Сейчас показатели смертности РМЖ в России стабилизировались. А в некоторых регионах, например в Ханты-Мансийском автономном округе, устойчиво снижаются. Успехи не приходят просто так, а достигаются благодаря кропотливой и качественной работе по обследованию женщин в возрасте 50–70 лет, проводимому минимум каждые один-два года.

## — Можно ли сегодня говорить о необходимости профилактики РМЖ? Существуют ли эффективные меры, способные остановить развитие этого заболевания?

— Учитывая широкую распространенность и продолжающийся рост заболеваемости РМЖ, предпринимаются попытки первичной профилактики этого заболевания. Западные страны, и особенно США, тратят миллиарды долларов для решения этой проблемы. Проведенные с участием НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова клинические исследования по профилактике развития РМЖ у женщин высокого риска показали позитивные, но далекие от ожидаемых результаты. Использование антиэстрогенов (тамоксифен, ралоксифен)

и ингибиторов ароматазы привело к снижению заболеваемости гормонозависимыми формами РМЖ только в той подгруппе женщин, где риск их развития был относительно невелик. Зато в отношении наиболее агрессивных форм РМЖ, не экспрессирующих рецепторов к гормонам, профилактического эффекта достичь не удалось. К сожалению, отсутствие точных знаний о механизмах возникновения опухолей молочной железы не позволяет проводить научно-обоснованную и эффективную первичную профилактику РМЖ. В этих условиях внедрение вторичной профилактики — скрининга — и использование плодов прогресса современного лечения может обеспечить снижение смертности при РМЖ на 20–30%.

## — Какой наибольший вклад в мировую медицинскую науку внесли российские онкоматологи?

— Еще в 80-е годы прошлого столетия мы первые предложили гипотезу о патогенетическом разнообразии РМЖ. Правда, подтвердить эту гипотезу без арсенала современных молекулярно-диагностических методов исследования в ту пору не представлялось возможным. Нам удалось первыми в Советском Союзе и в мире провести рандомизированное исследование по сравнению эффективности неoadъювантной эндокринотерапии с химиотерапией.

После публикации результатов этого исследования мы были приглашены на несколько конгрессов в Европе (Париж, 2003) и в США (Новый Орлеан, 2004, конференция ASCO). Данная российская работа до сих пор цитируется в журналах и на всех крупных международных конференциях, освещающих проблемы лечения РМЖ. Также мы одни из первых в мире начали заниматься изучением эффективности различных режимов неoadъювантной химиотерапии РМЖ, переводящих неоперабельные опухоли в операбельные. Сегодня результаты этих исследований дают возможность выполнять органосохраняющие операции у части пациенток благодаря снижению стадии рака.

Особо я хочу подчеркнуть факт востребованности наших экспертов международным сообществом. В частности, они принимают участие в разработке международных рекомендаций по лечению РМЖ в рамках форумов, проходящих в швейцарском городе Санкт-Галлен. Напомню, что рекомендации по профилактике, диагностике и лечению РМЖ, утверждаемые на этих форумах, становятся основой для разработки более упрощенных рекомендаций ESMO и ASCO.

## — Найдут ли в обозримом будущем панацею против рака? Или это останется только мечтой?

— По-видимому, рак, как и многие другие хронические неинфекционные заболевания, будет преследовать нас еще долго. И скорее всего никогда от нас не отступит, так как рак — запрограммированный в генетическом коде вариант прекращения человеческой жизни. Несомненно, что прогресс наших знаний будет постепенно отодвигать это заболевание дальше, ближе к черте видовой продолжительности жизни человека, составляющей, по предположениям ряда ученых, около 120 лет, одновременно сохраняя высокое качество жизни до преклонных лет. ●

Подготовил Александр Рылов

” Подчеркну, что в мире нет ни одной страны, где наблюдалось бы снижение смертности от РМЖ без проведения регулярного маммографического скрининга.

Возьмем летальность на первом году жизни или одногодичную летальность после выявления злокачественных опухолей разных локализаций. В 2014 году летальность на первом году жизни по причине всех опухолевых заболеваний в среднем по России составила 24,8%, а в Санкт-Петербурге — 19,4%. Между тем тот же показатель при раке желудка был значительно выше: для всей России — 48,7% и 41,4% — для Санкт-Петербурга. Зато при раке ободочной кишки российский показатель одногодичной летальности был почти такой же (28,4%), как усредненный для всех опухолей.

А теперь очень важные цифры: одногодичная летальность от РМЖ в России в 2014 году составила всего лишь 7,3%, а в Санкт-Петербурге — 6,2%.

## от редакции

Дорогие читатели!

Как нам кажется, одной из самых интересных публикаций этого номера, а возможно, и года можно назвать интервью чл.-корр. РАН, президента Российского общества онкомаммологов, проф. В.Ф. Семиглазова, посвященное достижениям и проблемам российских онкомаммологов.

Вряд ли кто-то решится спорить с тем, что рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых «социально значимых» злокачественных опухолей во всем мире, в том числе и в России. В нашей стране эта болезнь до сих пор уносит более 20 000 женских жизней ежегодно. И, бесспорно, РМЖ вызывает пристальное внимание врачей и ученых во всем мире. А в «развитой и богатой» его части постоянно генерируются все новые технологии борьбы с РМЖ: появляются новые препараты, методы диагностики и скрининга, молекулярные прогностические и предсказательные тесты и многое другое.

Более того, в большинстве стран западного мира, которые мы по привычке называем развитыми, РМЖ стал «публичной» проблемой — огромные ресурсы тратятся на то, чтобы довести до населения необходимость ранней диагностики и скрининга. Можно сказать, что в этих странах данная проблема «поднята» на государственный уровень и находится в центре внимания не только врачей-онкологов, но и населения, организаторов здравоохранения, политиков, общественных организаций, активно освещается в средствах массовой информации. И, как нам казалось, именно эти «инструменты» — активное информирование населения, создание стройной системы скрининга, совершенствование лекарственного лечения — приводят к прогрессу в отношении снижения смертности от РМЖ.

Американские коллеги в своем ежегодном издании Cancer facts and figures информировали нас о том, что «на круг» (то есть средняя по всем стадиям) пятилетняя выживаемость больных РМЖ в США составляет 89%, достигая 99% при локализованном процессе, 85% — при наличии регионального распространения и 26% — при метастатической болезни.

По прогнозам на 2016 год, в США будет зарегистрировано 246 000 новых случаев «женского» инвазивного рака в год (плюс дополнительно 61000 *ca in situ* + 2600 случаев РМЖ у мужчин), при этом в течение 2016 года погибнет 40 450 больных (40 000 женщин и 450 мужчин) с установленным диагнозом РМЖ. Таким образом, соотношение умерших и заболевших за год составит примерно 1/6 без учета *ca in situ* и 1/8 с учетом неинвазивного РМЖ. Официальная статистика по Российской Федерации (публикуемые МНИ-ОИ им. П.А. Герцена данные по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований) на первый взгляд выглядит далеко не так радужно. К сожалению, пятилетняя выживаемость (тем более по стадиям) в этом документе не указывается, однако соотношение умерших и заболевших за год оценить по нему вполне возможно.

Так, за 2014 год (более «свежих» отчетов на момент написания нам обнаружить не удалось) РМЖ заболело 65 088 (к сожалению, не указано, включает ли эта цифра примерно 1000 больных РМЖ, у которых была выявлена только *ca in situ*), а умерло 22 455 — то есть соотношение умерших и заболевших за год составило примерно 1/3.

Результаты, достигнутые в странах ЕС и США, на протяжении многих лет воспринимались нами как ориентир, к которому нужно стремиться. И различия в результатах лечения между западными странами и Россией воспринимались как истинные, так как нам казалось, что раз в нашей стране не хватает «инструментов» для снижения смертности (повышения результатов лечения), то и результаты такого лечения должны быть закономерно хуже. При этом многие отечественные онкологи, особенно химиотерапевты, весьма скептически оценивали возможность достижения результатов, сопоставимых с западными странами, в Российской Федерации.

Разумеется, химиотерапевты во главу угла ставили отсутствие, точнее, явную недостаточность такого инструмента повышения результатов лечения РМЖ, как современные противоопухолевые препараты.

Эта тема неоднократно обсуждалась, в том числе и на страницах нашей газеты: так, например, даже потребности в адъювантной терапии трастузумабом в нашей стране при грубом подсчете обеспечены лишь на 30%. Хотя, безусловно, в отношении лечения ран-

них стадий РМЖ, обеспечивающих основной прогресс в общем снижении смертности, роль лекарственного лечения хорошо характеризуется его названием — адъювантное, то есть дополнительное: дополнительное к раннему выявлению, локальному лечению. А уж новые, дорогостоящие препараты (трастузумаб, пертузумаб) можно назвать «дважды» адъювантными, так как они — дополнение к дополнению (то есть дополнением к ранее существовавшей адъювантной химиотерапии и эндокрино-терапии). Но, правда, пессимистичный настрой иногда читался и у хирургов, и даже организаторов здравоохранения — они отмечали явную недостаточность в России таких инструментов, как раннее выявление и скрининг.

Нет, в отношении оборудования все было решено уже относительно давно: закуплено достаточное количество маммографов. Но отмечалось, что охват скринингом далек от рекомендуемых нашими зарубежными коллегами 80%, отнюдь не везде на маммографах работают специалисты необходимой квалификации (владеющие все той же зарубежной системой BIRADS и способные правильно интерпретировать полученные на современном оборудовании снимки), есть проблемы с патологами и так далее. И, опять же, показатель, характеризующий запущенность РМЖ, свидетельствовал о том, что с ранней выявляемостью не все так хорошо: до трети больных имели III–IV стадию в дебюте заболевания, а это, если верить нашим зарубежным коллегам, должно снижать показатели выживаемости (на круг) и увеличивать смертность от РМЖ (по сравнению со странами, где большинство больных выявляются на ранних стадиях или даже на этапе *ca in situ*). Таким образом, общий настрой врачей можно было охарактеризовать как пессимистичный: официальные цифры статистики не сильно радовали, более того, возникало ощущение того, что по всем позициям, которые могли бы привести к улучшению ситуации, мы отстаем от западного мира.

Однако, как оказалось, ситуация не столь уж и плоха. Более того, она вселяет повод для сдержанного оптимизма. В интервью, отражающем результаты большой аналитической работы, проведенной обществом онкомаммологов и нашими Санкт-Петербургскими коллегами, приводятся статистические данные, однозначно свидетельствующие, что несмотря на, казалось бы, очевидные трудности, связанные с не сопоставимым с развитыми страна-

ми финансированием, нам все же удается не отставать от наших зарубежных партнеров в отношении ключевых показателей эффективности лечения РМЖ. При этом в отдельных регионах, например в Санкт-Петербурге, ситуация была вполне оптимистична еще в середине «нулевых», а сейчас анализ показывает практически полное соответствие результатов лечения РМЖ наиболее современным стандартам — уже к 2012 году пятилетняя выживаемость больных из регистра северной столицы составила 80%, что лишь на 9% меньше, чем данные по США за 2016 год! Как нам кажется, это хороший повод для того, чтобы поздравить друг друга с успехом на пути решения одной из наиболее важных проблем современной онкологии.

Тем не менее интервью с проф. В.Ф. Семиглазовым должно послужить поводом для целой серии публикаций, так как оно пока сохраняет интригу, не давая ответа на главный вопрос: КАК? Иными словами, как нам удалось достичь столь хороших результатов, вполне сопоставимых с зарубежными, при явном дефиците общепринятых средств для достижения этой цели. Мы даже не берем в расчет лекарственное обеспечение, еще раз повторимся, оно — «адъювантное», если речь идет о снижении смертности (да, его вклад неоспорим, но он все же дополнительный).

Но как нам удастся снизить смертность и добиться столь блестящих результатов, если плохо работает основной механизм — скрининг и раннее выявление? Ведь согласно цифрам, приведенным в этом же интервью, скрининговой маммографией в Северо-Западном округе было охвачено всего 20% населения, а, согласно статистике, за 2012 год лишь около 11% опухолей молочной железы в Санкт-Петербурге было выявлено «активно».

Более того, пресловутые 30% III–IV стадии на момент дебюта заболевания, сохраняющиеся в стране до настоящего времени, не позволяют предположить, что существуют другие, специфичные именно для нашей страны механизмы, повышающие эффективность ранней диагностики и через это приводящие к возрастанию эффективности лечения. Без сомнения, интрига данного вопроса должна быть снята в дальнейших публикациях. Редакция все же надеется, что столь интересная тема не останется нераскрытой и привлечет коллег к активной дискуссии.



Издательский дом «АВВ-пресс»

## НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

### ЖУРНАЛЫ

### ГАЗЕТЫ

**ОНКОУРОЛОГИЯ**  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ**  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ**  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Онкология Сегодня**  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

**УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ**  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ**  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ**  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Российский Биотерапевтический Журнал**  
РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Урология сегодня**  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ**  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**РАНЬЕ РАНЫ И РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ**  
Журнал имени проф. Е.М. Коссовича

Наши издания доступны в печатной форме, на сайтах издательства, а также в мобильных приложениях



# ROOM: наука быть эффективным

Как российские онкологи вышли на международный уровень и стали в один ряд с мировыми профессиональными сообществами.

**Руслан Маликович ПАЛТУЕВ**  
К.м.н., исполнительный директор  
ROOM, старший научный сотрудник  
ФГБУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России



**Первое учредительное собрание Российского общества онкомаммологов (ROOM) состоялось 24 октября 2013 г. Оно было посвящено не только организационным вопросам. Именно на этом мероприятии были утверждены первые клинические рекомендации по лечению метастатического рака молочной железы, которые разработали члены ROOM. С тех пор молодая организация начала быстро развиваться, подтвердив свою состоятельность и востребованность среди российских специалистов. О достижениях, проблемах и перспективах развития профессионального сообщества — в интервью с исполнительным директором ROOM, старшим научным сотрудником ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, к.м.н. Р.М. Палтуевым.**

— Руслан Маликович, как сейчас развивается общество, каких результатов удалось достичь?

— Сейчас в ROOM почти 1000 членов. Работают 50 региональных отделений. Мы принимаем в нашу организацию врачей любых специальностей, которые участвуют в диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ). Мультидисциплинарный подход в борьбе с этим заболеванием — это идеологический фундамент ROOM. А одна из первоочередных задач — разработка клинических рекомендаций. Уже на стадии создания они обсуждаются со специалистами самых разных направлений. Уточню, что непосредственные авторы рекомендаций — экспертные советы нашего общества. Их членами становятся наиболее опытные и авторитетные специалисты. Все вновь созданные рекомендации обязательно обсуждаются на конгрессах ROOM и региональных мероприятиях общества.

В результате такого диалога в рекомендациях появляется не просто описание, например, иммуногистохимических методов диагности-

ки, а излагаются возможности использования данного метода как «компыаса» для химиотерапевтов, хирургов и радиологов в их лечебной работе. Считаю, одним из наших главных достижений — создание целого пула рекомендаций, своеобразной «энциклопедии» по РМЖ, охватывающей большинство этапов и видов оказания медицинской помощи при этой болезни.

Отмечу лишь несколько из наших документов. Это рекомендации: по неoadъювантной и адъювантной терапии РМЖ; цитологической, патологоанатомической, лучевой и УЗИ-диагностике заболеваний молочной железы, лучевой терапии метастазов в головной мозг, выявлению и лечению метастазов РМЖ в кости; наследственному РМЖ; органосохраняющему лечению и так далее. При составлении рекомендаций учитывались и результаты анализа кумулятивной базы данных по больным с этим онкологическим заболеванием, которая ведется в ФБГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», Городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга, ГКБ №40 Екатеринбург, и мы планируем ее расширение за счет включения в деятельность специалистов из других городов. В то же время у нас есть и полностью переведенная рекомендация. Она относится к протоколу исследования ткани РМЖ, опубликованному экспертами Американского колледжа патологов в конце 2013 года.

— Насколько известно, рекомендации ROOM востребованы и международным сообществом. Поделитесь достижениями на мировом поприще?

— Прежде всего, хочется отметить участие нашей организации в деятельности Международной конференции по раку молочной железы в Швейцарии — «Санкт-Галлен 2015». Мы были официальными партнерами этого форума и выпустили английскую версию рекомендаций ROOM специально для всех участников конференции. По некоторым положениям, обсуждавшимся в Санкт-Галлене, мы раньше пришли к тем выводам, которые нашли свое отображение в экспертных консенсусных документах конференции. В 2017 году мы снова примем участие в его работе. Мои коллеги уже готовят для представления в рамках бу-

дущего мероприятия обновленные рекомендации по РМЖ.

— Совершенно очевидно, что за этим успехом и эффективностью стоит колоссальная научная работа, а также четкое и постоянное взаимодействие самых разных специалистов — членов ROOM.

— Одна из главных задач общества — это содействие в установлении сотрудничества при проведении научных исследований между различными онкологическими центрами нашей страны. Было бы сложно что-то реализовать без вовлеченности руководителей таких центров. Хочу поблагодарить за поддержку научного направления деятельности ROOM директора ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, проф. Алексея Михайловича Беляева; главного врача Городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга, проф. Георгия Моисеевича Манихаса; главного врача Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан, к.м.н. Ильдара Индусовича Хайруллина; главного онколога Приволжского федерального округа, проф. Рустема Шамильевича Хасанова.

Научные исследования в ROOM с каждым годом проводятся все активнее. У наших проектов, многие из которых иницируются самими членами общества, есть существенное преимущество. Общими усилиями участников научных проектов и благодаря тому, что они работают в целом ряде онкологических учреждений с различными подходами к лечению, нам удается создавать чрезвычайно объемные базы данных. Некоторые из них включают до семи тысяч клинических случаев РМЖ. Между тем максимальный «потенциал» одного-двух онкологических учреждений, где обычно и набирается база данных для публикации по какому-либо исследованию, — это всего 200–300 наблюдений. Таким образом, на основе наших наблюдений и используя обширнейший массив данных, мы можем обнаружить закономерности, которые не замечают другие исследователи.

— Верно ли, что одно из первых научных исследований, в котором участвовало ROOM, было нацелено на создание нового противоопухолевого лекарства?

— Да, и этот проект был успешно завершен. Под руководством В.Ф. Семиглазова он проводился в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности России на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Вместе с проф. Г.П. Власовым в этом исследовании участвовал и я.

Современная онкология имеет в своем распоряжении огромный арсенал лекарств, однако применение многих из них ограничено токсичностью. Возможный путь решения проблемы — связывание противоопухолевых лекарственных средств с полимерными носителями. Уже разработаны различные синтетические и природные полимеры, способные выполнять функцию носителей противоопухолевых препаратов с обеспечением их опухоль-специфической доставки. Взяв за основу один из таких биodeградируемых и биосовместимых полимеров, мы, несколько изменив его структуру, создали носитель, который можно использовать для доставки ряда противоопухолевых лекарств.

Одним из итогов нашей работы стало получение новой инъекционной внутривенной формы эпирубицина, связанной с биосовместимым и биodeградируемым полимером. Право на этот инновационный препарат мы защитили патентом на изобретение. Надеюсь, что мы сможем увеличить количество научных исследований, связывающих экспериментальную и практическую медицину. Тем более что это направление развивалось постоянно. Еще в 1980-м году Владимиром Федоровичем Семиглазовым были выделены патогенетические формы РМЖ, различные по своему течению при одинаковой стадии, и высказано предположение о клиническом значении лимфоидной инфильтрации.

Технологии того времени не позволили определять молекулярно-генетические особенности опухоли при этих формах. **Сейчас возможности ведущих онкологических центров позволяют сделать гораздо больше в этом направлении.** ●

Подготовил Александр Рылов



## КАЛЕНДАРЬ ОНКОЛОГА

мобильное приложение

НОВЫЙ  
УРОВЕНЬ  
ПЛАНИРОВАНИЯ

- ✓ все события в области онкологии в одном календаре
- ✓ возможность получения уведомлений
- ✓ быстрый поиск, индивидуальные настройки и фильтры
- ✓ приложение абсолютно бесплатно

Available on the iPhone  
App Store

Google play

# Лечение РМЖ: национальный стандарт

О ключевых направлениях эволюции лечения рака молочной железы — в интервью главного врача Городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга, профессора, доктора медицинских наук, заслуженного врача России Г.М. Манихаса.

**Георгий Моисеевич МАНИХАС**

Д.м.н., проф., главный внештатный специалист-онколог Санкт-Петербурга, вице-президент ROOM, главный врач СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»



— **Георгий Моисеевич, отечественные онкоматологи играют видную роль в работе ведущих международных сообществ. В рамках ежегодных конференций Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в Санкт-Галене наши эксперты представляют свои предложения по обновлению рекомендаций — как результат важных достижений в диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ). При этом рекомендации и ESMO, и ASCO (Американское общество клинических онкологов) — это некий стандарт для специалистов всего мира. Однако в российской клинической практике применяют не «кальки» европейских или американских документов, а собственные рекомендации?**

— Безусловно, поскольку в нашей стране, как и в любом другом государстве, есть свои особенности организации здравоохранения, финансирования медицинской помощи и оснащенности лечебных учреждений, уровня заболеваемости РМЖ, ментальности женского населения и множества других характеристик. Вот почему ROOM, подобно организациям онкоматологов других стран, адаптируют международные рекомендации для применения в своей стране.

Более того, при разработке российских рекомендаций эксперты ROOM принимают во внимание распространенность РМЖ, неодинаковую ситуацию с лекарственным обеспечением в различных регионах нашей страны и иные факторы, способные повлиять на результаты лечения. Поэтому следующим важным этапом в нашей работе по стандартизации медицинской помощи больным РМЖ должен стать фармакоэкономический анализ рекомендаций ROOM. На предстоящем конгрессе в Сочи этому вопросу будет посвящена отдельная сессия.

Отмечу, что любые клинические рекомендации — это консенсусные документы, которые создаются при участии авторитетных экспертов на основании результатов наиболее значимых клинических исследований. По мере того как клинические рекомендации применяются в лечебной практике, накапливается новый опыт. При этом отдельные положения рекомендаций оказываются более эффективными, чем другие, и профессиональные сообщества онкоматологов разных стран должны их как-то оценивать. ROOM, в свою очередь, аккуму-

лирует российский опыт, который мы учитываем при создании наших рекомендаций.

— **Могли бы Вы привести пример «ключевого открытия» в лечении РМЖ последних лет?**

— Профилактика РМЖ — важнейшее направление борьбы с этой болезнью. Но прогресс в первичной профилактике: с помощью лекарств, правил здорового образа жизни и любых других приемов — пока продвигается медленно. Доказательность всех применяемых здесь способов еще далека от желаемой, отдача от них спорная. Другое дело — вторичная медикаментозная профилактика рецидивов опухоли после проведенного лечения. Расскажу, пожалуй, о самом крупном за последнее время открытии в этой области.

В декабре 2014 г. на симпозиуме в Сан-Антонио были обнародованы результаты длительного наблюдения за 7154 участницами исследования по профилактике РМЖ при высоком риске его развития на протяжении жизни (International Breast Cancer Intervention-I, IBIS-I). Исследование подтвердило, что прием тамоксифена на протяжении пяти лет снижает вероятность развития эстрогенположительного РМЖ на 34% в течение 10 лет и более после прекращения профилактического приема тамоксифена. Первичной конечной точкой было развитие инвазивного РМЖ или протоковой карциномы *in situ*. Данные этой работы указывают на чрезвычайно выраженный и длительный защитный эффект тамоксифена у женщин с высоким риском развития РМЖ. Наблюдение за участницами исследования продолжается и сейчас. С нетерпением жду новых сообщений о результатах исследования IBIS-I.

— **Сегодня онкология — одна из наиболее динамично развивающихся областей медицины. Как бы Вы оценили уровень достижений, прогресса в создании новых способов борьбы с РМЖ?**

— На ваш вопрос онкоматолог-клиницист, который не только лечит, но и постоянно общается с пациентками, может ответить «от сердца» или «от ума». Моя повседневная работа относится не только к организации здравоохранения, но и к клинической практике: консультирую наиболее сложных больных, участвую в консилиумах. Я часто вижу невыносимые страдания этих женщин, многие из них преждевременно уходят из жизни по причине прогрессирования метастатического рака. И понимаю, как мало могу сделать я, да и любой коллега на моем месте, чтобы остановить наступление опухоли. А потому, отвечая на ваш вопрос «от сердца», я признаюсь в чувстве острого, скажу без преувеличения — мучительного неудовлетворения тем, как мед-

ленно движется прогресс буквально в любом из направлений онкоматологии.

— **Но, отвечая «от ума», Вы бы сказали иначе?**

— Да, я бы выделил три направления, которые считаю в мировой практике самими важными на сегодняшний день. Два из них действительно очень успешны. Значительный прогресс достигнут в скрининге РМЖ для выявления опухолей на ранних стадиях. Сегодня в США, Японии и Финляндии в результате реализации скрининговых программ удалось добиться снижения смертности по причине РМЖ не менее чем на 20%. Вплотную к этому показателю приблизилась и Франция. С осторожностью сравню сделанное в этих странах с тем, что удалось совершить США и Финляндии, а затем и другим западным странам в 1950–70-е годы. Опираясь на результаты легендарного Фремингемского исследования, открывшего человечеству основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, были развернуты беспрецедентные медико-социальные мероприятия по их профилактике. В нашем же веке нечто подобное было сделано в ряде западных стран и в отношении РМЖ. То есть «изюминка» этой огромной работы состояла в том, что в результате уже накопленного санитарно-просветительного опыта и применения новых коммуникативных технологий значительную часть женского населения удалось убедить в необходимости прохождения регулярного обследования молочных желез и других органов репродуктивной системы. Еще одно достижение — иммунотерапия рака. Данный вид лекарственного лечения применяется в онкологии все чаще, и результаты становятся все более убедительными. Уже в самом подходе иммунотерапии рака сегодня представлено несколько направлений и появилось несколько групп лекарств — иммуномодуляторов нового поколения. Они пришли на смену иммуностимулирующим лекарствам прошлых десятилетий, которые выступали в роли лишь вспомогательных и поддерживающих средств в борьбе с опухолями. Сегодня же применяются иммуностимулирующие препараты прямого противоопухолевого действия, поражающие раковые клетки столь же адресно и эффективно, как и лучшие из таргетных препаратов.

В ряде клинических рекомендаций уже выделены отдельные злокачественные новообразования, где иммуностимулирующие препараты успешно применяются для лечения злокачественных заболеваний. В частности, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) были одобрены ингибиторы иммунных контрольных точек для лечения метастатической меланомы, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, рака головы и шеи. Мы надеемся, что этот

новый класс иммунных препаратов войдет в современный арсенал лечения РМЖ.

— **А третье — это «направление-аутсайдер», как я понимаю?**

— Можно и так сказать. Речь идет о создании молекулярных онкомаркеров для раннего выявления РМЖ. В практике широко применяются несколько высокочувствительных онкомаркеров для мониторинга развития уже диагностированной опухоли. Но не для ее скрининга. Я внимательно слежу за международными публикациями в этом направлении, но существенного движения вперед пока не вижу. И мне горько видеть в нашем городе — в Санкт-Петербурге, да и других регионах России, как частные клиники рекламируют якобы высокоэффективный «онкомаркер РМЖ» СА 15-3 и соревнуются в выдумках, насколько он чувствителен. Уже видел цифру 80%... Жаль, что у онкологической службы Санкт-Петербурга нет юридического права запретить подобную недобросовестную рекламу.

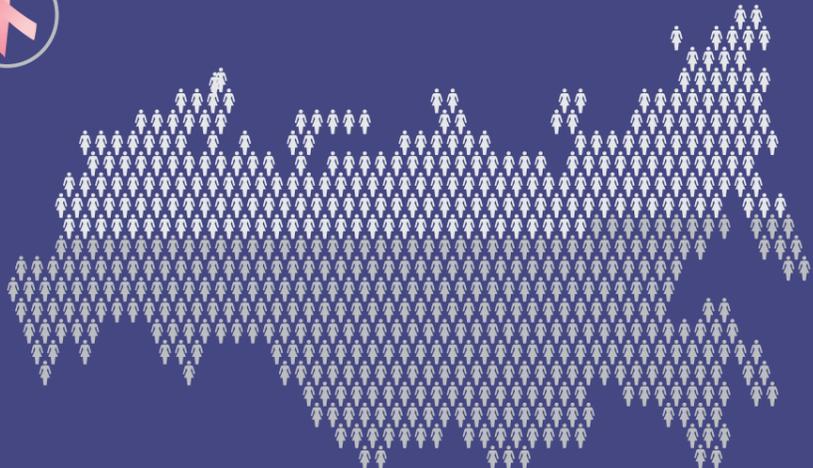
— **Говоря о лечении онкологических заболеваний, сегодня невозможно не затронуть такую сложную тему, как качество жизни пациентов. Это действительно очень многогранное и многофакторное понятие. Хотелось бы остановиться на вопросах реабилитации женщин после лечения РМЖ. Они регламентированы в клинических рекомендациях ROOM?**

— Реабилитация — это важнейшая проблема оказания медицинской помощи, которая должна быть отражена в рекомендациях ROOM. Сейчас мы разрабатываем соответствующие дополнения, которые появятся в ближайшее время. Но основная сложность в том, что в российских стандартах по лечению РМЖ направление реабилитации раскрыто и детализировано недостаточно. Например, психологическая поддержка женщин пока предусмотрена только в стационаре, но не в амбулаторных условиях. Таким образом, даже если мы укажем в рекомендациях ROOM, что, например, женщинам нужна помощь медицинского психолога в амбулаторных условиях, это трудно будет реализовать на практике. Сейчас обсуждаем эту проблему с регулирующими органами здравоохранения. Безусловно, время требует от всех нас профессионализма, огромных усилий, гибкости и ответственности в решении тех или иных задач.

Надеюсь, мы придем к скорому взаимопониманию и продолжим диалог как с медицинским сообществом, так и с организаторами здравоохранения в тех вопросах, которые связаны с совершенствованием нашей работы и, как следствие, — качеством жизни наших пациентов. ●

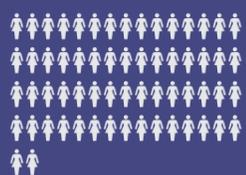
Подготовил **Александр Рылов**

# РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ФАКТЫ



620 000 женщин находятся под наблюдением  
из них 350 000 более 5 лет

1 иконка = 1000



В 2015 году заболело **62230** женщин

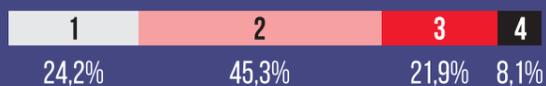


каждые **8** минут  
заболевает  
одна женщина



каждые **23** минуты  
умирает  
одна женщина

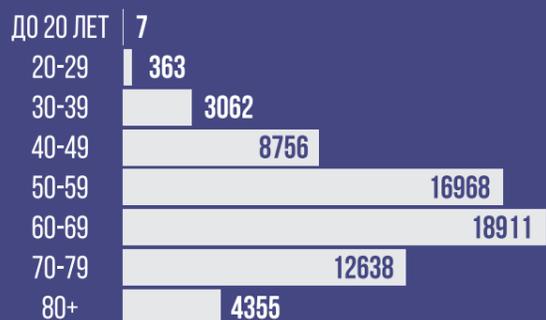
## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВШИХ ПО СТАДИЯМ 2015



**30%**

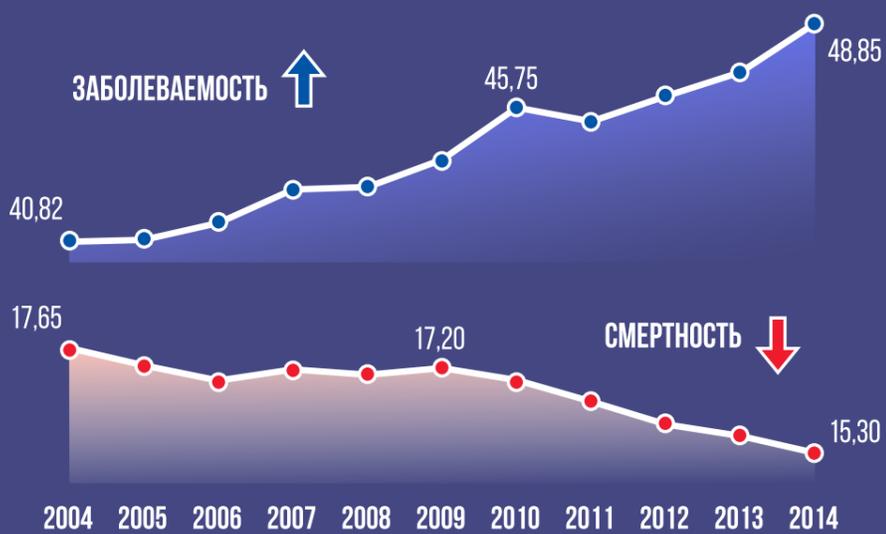
случаев выявляется на 3-4 стадии заболевания

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВШИХ ПО ВОЗРАСТУ 2014



**6,6%**

женщин умирают в течение 1 года от момента постановки диагноза



© Денис Ширшов

# Плохая наследственность — не приговор

Новое исследование Блумбергской школы общественного здравоохранения университета Джона Хопкинса (Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health) доказывает, что здоровый образ жизни может снижать вероятность развития рака молочной железы (РМЖ) даже у тех женщин, которые имеют немодифицируемые факторы риска.

Ученые разработали модель, определяющую вероятность развития РМЖ на основании индивидуальных факторов риска. Для этого они воспользовались базой данных Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium и сопоставили 17 000 случаев РМЖ с 20 000 случаями контроля, а также историями около 6000 женщин, принимавших участие в Национальном исследовании по опросу о состоянии здоровья в 2010 году. Исследователи включили в анализ возраст, массу тела, наличие вредных привычек, данные по гормональной терапии. Дополнительно ими были учтены немодифицируемые факторы повышенного риска развития РМЖ, такие как семейная история РМЖ, возраст наступления менархе, менопаузы. Также рассматривались данные по однонуклеотидному полиморфизму приблизительно 100 генов, каждый из которых в отдельности не имеет связи с РМЖ, но в совокупности способен усугубить риск развития болезни.

Изучение совокупного влияния генов на риск развития РМЖ значительно отличается от всем знакомых BRCA-1 и BRCA-2, где единичные мутации ассоциированы с высоким риском развития РМЖ. Свои наблюдения они спроецировали на данные известной Программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (Surveillance, Epidemiology and End Results program, SEER program) Национального института рака (National Cancer Institute) США. Ученые выяснили, что женщины европеоидной расы, имеющие относительно высокий риск развития РМЖ за счет наличия немодифицируемых факторов, способны его снизить, если сохраняют относительно небольшой индекс массы тела, не курят и не употребляют алкоголь. Вероятность возникновения РМЖ в возрастном интервале от 30 до 80 лет у таких женщин не превышает 11%, а риск заболевания РМЖ находится примерно на том же уровне, что и в общей популяции американок.

Также исследование показало, что, воздействуя на модифицируемые факторы риска, можно предотвратить почти треть случаев РМЖ. Речь идет, например, о сокращении потребления алкоголя, снижении массы тела и отказа от гормональной заместительной терапии. Более того, выяснилось, что львиная доля потенциально предотвратимых случаев РМЖ приходится на женщин, находящихся в группе высокого риска

в силу генетической предрасположенности или семейного анамнеза.

Руководитель рабочей группы, заслуженный профессор отделения биостатистики Блумбергской школы Ниланья Чаттерджи отмечает, что, делая выбор в пользу здоровой пищи, физкультуры или отказавшись от курения, мы способны избежать множества болезней, хотя и не можем повлиять на свои гены.

Модель, разработанная Чаттерджи, заставляет иначе посмотреть на многие вещи, которые давно считаются аксиомами в лечении РМЖ. К примеру, все действующие рекомендации касательно скрининга РМЖ (как в России, так и за рубежом) в большей степени основаны на возрасте пациентов, нежели на анализе индивидуальных факторов риска. Однако порядка 16% сорокалетних женщин в популяции имеют такую же вероятность риска развития РМЖ, как среднестатистическая пятидесятилетняя женщина. А потому необходимость в скрининге возникает несколько раньше. И обратная ситуация отмечается среди трети пятидесятилетних пациенток. Высокая доля ложноположительных результатов при скрининге в группе низкого риска может принести больше вреда, чем пользы, и обернуться для пациенток ненужным стрессом и дополнительными финансовыми затратами.

Проф. Чаттерджи подчеркивает, что она не призывает снижать скрининговые исследования. Однако отмечает, что скрининг должен быть умным, когда пациентки с высокой вероятностью развития заболевания обследуются чаще, а пациентки с низким риском — реже. Для разработки более эффективных рекомендаций по раннему выявлению РМЖ ученым могли бы помочь данные индивидуального генетического обследования. И хотя все больше женщин прибегают к подобному методу, высокая стоимость диагностики по-прежнему не дает сделать его общедоступным. И, наконец, в настоящее время результаты исследования Блумбергской школы можно применить только к женщинам европеоидной расы.

Главная мысль, которую можно почерпнуть из этой работы: не только гены ответственны за развитие рака. Результаты исследования помогут людям осознать преимущества здорового образа жизни. ●



# НЛО: непознанные лекарственные объекты

Продолжение, начало на стр. 1

**Рустем Айратович ГАФАНОВ**  
К.м.н., врач-онкоуролог  
ФГБУ «Российский научный центр  
рентгенорадиологии» Минздрава  
России



— Рустем Айратович, сегодня много пишут и дискутируют о фармакоэкономических показателях и внедрении во врачебную практику более дешевых, но ничем не уступающих оригинальным препаратам дженериков. Но так ли это? Чем дженерики отличаются от оригинальных препаратов?

— Дженерики могут достаточно сильно отличаться от оригинальных препаратов, особенно по спектру и выраженности вызываемых ими побочных эффектов. Возьмем, к примеру, препарат доцетаксел. У оригинального препарата побочные эффекты встречаются редко, тогда как у дженериков чаще отмечается развитие негематологической и гематологической токсичности. Так, одни дженерики чаще вызывают алопецию, другие — кожные реакции, с которыми мы крайне редко сталкиваемся у оригинального препарата.

— Какие, по Вашему мнению, производители дженериков лучше — западные или азиатские, к примеру?

— В Индии локализуется тысячи производственных площадок по выпуску лекарственных препаратов. Среди них выделяются ответственные производители, выполняющие все международные требования при создании и очистке лекарственных средств. Но есть и такие компании, которые изготавливают препараты без должного контроля. В таких условиях гарантировать качество препаратов невозможно. Разные партии могут быть с разным уровнем качества: одна может прийти хорошей, а другая оказывается плацебо-пустышкой. В мире немало компаний, которые выпускают качественные дженерики. К примеру, существуют хорошие швейцарские, немецкие, британские и даже российские копии доцетаксела. А вот турецкие дженерики гораздо хуже.

— А как проверяется качество дженериков? Есть ли какие-нибудь строгие стандарты?

— Несомненно, отечественные дженерики в обязательном порядке проходят регистрацию и все предусмотренные законом процедуры. В частности, проводятся исследования на биоэквивалентность, а также клинические исследования на терапевтическую эквивалентность. Тем не менее их регистрация резко отличается от процесса регистрации оригинального препарата, так как проводится по упрощенной и ускоренной схеме. А учитывая специфичность нашей страны, я думаю, что некоторым иностранным компаниям приходится преодолевать дополнительный административный барьер. Другими словами, у нас сформировался свой особенный путь регистрации препаратов. Те же проблемы будут характерны для Турции, Китая, Индии или арабских стран. Их характерная черта — отсутствие независимых исследований. Обычно для регистрации дженериков предлагается участие в исследованиях по упрощенной схеме, но серьезного контроля за их проведением практически нет. Как правило, в нашей стране нет ни аудита, ни мониторинга подобных исследований. Такие исследования врач проводит

самостоятельно, без какого-либо жесткого контроля, как в контролируемых многоцентровых клинических исследованиях. Поэтому неудивительно, что качество дженериков будет гораздо хуже.

— Вы уверены в том, что у нас везде приняты правила GMP — надлежащей производственной практики при производстве дженериков?

— По обновленному закону мы должны эти правила соблюдать. Раньше не соблюдали, и в одночасье перейти на новые правила, предполагающие структурные изменения производства, невозможно. Поэтому, как мне кажется, эти правила не всегда соблюдаются.

— Кто следит за качеством дженериков в России после их регистрации, когда препарат активно закупается и предлагается потребителю по более дешевой цене?

— Это функция Росздравнадзора. Качество и безопасность дженериков, несомненно, должны отслеживаться, а медицинские работники — сообщать обо всех нежелательных явлениях, что вряд ли происходит.

— А эквивалентно ли понимание качества дженериков с позиции регулирующих органов и рядового врача?

— Что Вы имеете в виду?

**лечение рака у детей дженериками, ссылаясь на их большую токсичность.**

— На этот очень сложный вопрос нельзя дать быстрый ответ. По идее, регуляторные органы несут ответственность и отвечают за каждый случай возникновения нежелательных явлений. Так что мы понимаем под токсичностью? Если посмотреть на оригинальные препараты и дженерики, то профиль токсичности у них будет одинаковый. Однако у дженериков количество побочных эффектов может быть намного больше. Как регуляторные органы будут отслеживать все побочные эффекты — непонятно, так как препаратов многие сотни и тысячи. Технически эту задачу сложно выполнить. Поэтому я вижу главную ошибку в том, что регистрация дженериков проходит по упрощенным схемам.

— Считаете ли Вы, что государственные профильные ведомства должны пересмотреть законодательные акты по процедуре регистрации дженериков или пойти другим путем?

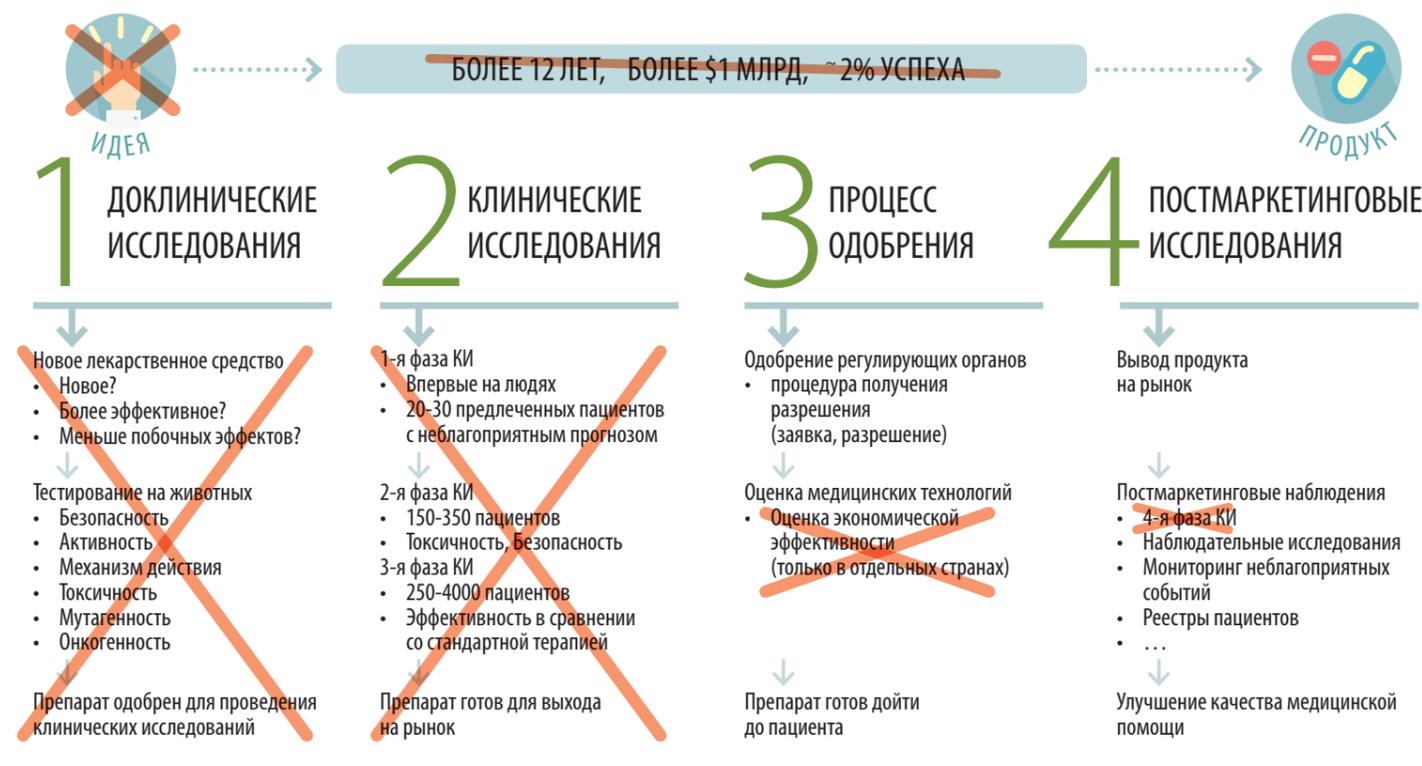
— У дженериков нет другого пути. Ведь самый основной недостаток нашей системы в том, что ни один российский препарат не зарегистрирован по правилам, предъявляемым к препаратам FDA или EMA. При этом хочу отметить, что если исследования и процедуру регистрации дженериков проводить по правилам, то для компаний это очень дорогое удовольствие, особенно отслеживание побочных эффектов. В нашей

препаратов. Как к этому должен относиться здравомыслящий человек, руководитель? Понятно, что люди, купившие лицензию на выпуск лекарственного средства, хотят быстрее вернуть вложенные ресурсы. Но все же дженерики должны стоить по крайней мере в два-три раза дешевле оригинальных препаратов.

— Все же Вы считаете, что клинические исследования для дженериков должны проводиться так же, как и для оригинальных препаратов?

— Я считаю, что должны проводиться не клинические, а предрегистрационные исследования. Не нужно проводить все три фазы, достаточно одной, но в исследование должны включаться несколько сотен больных из различных исследовательских центров. При этом обязателен постоянный контроль за исследованием. Понятно, что мониторинг, аналогичный зарубежной практике, в клинических исследованиях мы провести не сможем, но все равно должно быть четкое понимание относительно эффективности и безопасности препарата. Для дженериков, поступающих на российский рынок, за полгода до поступления в продажу следует осуществлять программы раннего доступа, во время которых врачи могли бы оценить их эффективность. Подобные исследования должны проводиться ведущими федеральными центрами с обязательным полным отчетом о его

## УПРОЩЕННЫЙ ПУТЬ ВЫВОДА ДЖЕНЕРИКОВ НА РЫНОК ПО СРАВНЕНИЮ С ОРИГИНАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ



— Я имею в виду несовпадение понимания качества дженериков между регулируемыми органами, которые оперируют понятиями фармакокинетики, фармакодинамики, биоэквивалентности подобию, и практикующими врачами, у которых на первом месте стоят побочные эффекты терапии. Ведь при регистрации оригинальных противоопухолевых препаратов используются таблицы градаций токсичности СТАСЕ объемом более 100 страниц, оценивающих даже такую токсичность, о которой редко услышишь. К примеру, в конце прошлого года ведущие российские детские онкологи обратились в Минздрав с требованием запретить

стране конечно же есть оригинальные компании, которые выбрали путь высоких технологий. Однако такой путь чрезвычайно затратный. Разработка и вывод каждого препарата стоят сотни миллионов долларов или миллиарды рублей. Чтобы довести препарат до аптеки, начиная с разработки молекулы, необходимо 10-20 лет. Для финансирования подобных проектов в России необходимы воля государства, разработка специальных программ, способствующих выводу новых препаратов на рынок.

Я хочу остановиться на одном удивительном моменте: в среднем на нашем рынке противоопухолевые дженерики чаще продаются по одной цене, а некоторые — даже дороже оригинальных

результатах, ведением электронной базы данных для дальнейшего сравнения эффективности и безопасности дженериков с уже зарегистрированными оригинальными препаратами.

— Не станут ли такие исследования слишком длительными?

— Нет, не станут. Все зависит от выбора первичной точки исследования. Ею могут стать выживаемость без прогрессирования, качество жизни или частота побочных эффектов. Сначала пациенты получают препарат в исследовательских центрах, при положительном решении экспертов проходит последующая регистрация в России, и пациент продолжает получать тот же препарат уже в диспансере.

— **Тожественны ли понятие о биоэквивалентности дженерика с понятием его безопасности?**

— Здесь можно поставить знак равенства. Понятно, что если мы получаем эквивалентные характеристики, то по механизму действия они будут одинаковыми, поэтому и побочные эффекты должны быть одинаковыми.

— **Тожественны ли понятия качества дженерика и его безопасность?**

— Если препарат пройдет все предрегистрационные этапы, о которых мы упомянули, то такие понятия станут тождественными.

— **Вы могли бы согласиться с моим мнением, что заявления о безопасности для большинства дженериков в нашей стране больше ложь, чем правда?**

— Да, скорее всего так.

— **Регистрируются ли ответственными структурами в нашей стране неблагоприятные побочные реакции со стороны оригинальных препаратов и дженериков?**

— К большому сожалению, у дженерических компаний нет. Раньше такой контроль обеспечивался медицинскими представителями компаний. Сейчас их нет, так как это законодательно запрещено. А у оригинальных компаний контроль остался на прежнем уровне. Ведь только при неукоснительном соблюдении правил надлежащей клинической практики возможно получение наиболее безопасных препаратов с четким представлением о спектре и частоте развития неблагоприятных побочных реакций. Проведение обязательных для оригинальных препаратов постмаркетинговых исследований — клинических исследований IV фазы, обязывает врачей тщательно заполнять формы по оценке всех этих реакций для каждого отдельного пациента. В свою очередь, компании, выпускающие оригинальный препарат, проводят качественный анализ заполнения этих форм с дальнейшей их количественной оценкой.

— **Неблагоприятные побочные реакции регистрируются для каждого отдельного пациента. Этот термин не включает в себя нежелательные явления, заведомо ожидаемые у пациента и прописанные в инструкциях к препарату, в виде побочных эффектов. Вы согласны, что все заполняемые формы о неблагоприятных побочных реакциях в России не способны выявить большую частоту развития нежелательных явлений со стороны дженериков по сравнению с оригинальными препаратами?**

— Мы эти формы вообще не заполняем. Я даже их не видел в нашем учреждении, к сожалению, и к своему стыду, может быть.

— **Вы хотите, чтобы подобные формы существовали?**

— Они должны быть. Я думаю, что в электронных формах истории болезни они существуют, только ими никто не пользуется. Понятно, что такие формы должны быть. Однако знания об их существовании необходимо доводить до людей, так как об этом мало кто знает.

— **А если вдруг кто-то заполнил эту форму, как происходит процедура последующей проверки?**

— Лет десять назад мы встретились с неблагоприятной побочной реакцией на один из препаратов, приведшей к смерти пациента во время клинического исследования. Так как пациент был включен в клиническое исследование, была заполнена и отправлена форма отчета о серьезном нежелательном явлении. Мы провели клиническую конференцию с подробным разбором этого случая, записали свое резюме, заключение. Интересно, что данный препарат так и не прошел III фазы

исследования, так как было несколько летальных исходов по всему миру. Наши документы по этому случаю отправились в архив. Дальнейших проверок не было.

— **Открыта ли информация о частоте и виде неблагоприятных побочных реакций со стороны определенных лекарственных средств для врачей и пациентов?**

— Конечно. Вы можете открыть любую инструкцию, где будет отражена частота возникающих осложнений. Этой информацией пациенты с успехом пользуются, и в некоторых случаях о побочных реакциях знают лучше лечащего врача.

— **Жалуются ли пациенты на некачественные, по их мнению, противоопухолевые препараты?**

— Да, особенно когда они переходят с оригинального препарата на дженерики или с одного дженерика на другой. Исходя из собственного опыта могу отметить, что они отказываются от их приема и требуют оригинальный препарат. Таких случаев очень много. Однако, если в диспансере нет в наличии необходимого оригинального препарата, единственный путь для пациента — это приобретение лекарственного средства в аптеке, что зачастую неподъемно для семейного бюджета среднестатистического больного. В итоге пациент может остаться без лечения.

— **Могут ли пациенты в нашей стране сами сообщать о развитии у них нежелательных явлений противоопухолевой терапии в регулирующие органы?**

— Да. В каждой инструкции к препарату отдельно указаны телефоны производителей и государственных регуляторов, которым пациенты могут позвонить и сообщить о побочных явлениях или высказать свое мнение о препарате.

— **А как реагируют на эти мнения?**

— На все заявления пациентов, которые звонили по этим номерам, видимых и ощутимых реакций не последовало. По крайней мере, никто из пациентов об этом не сообщал. Лично я нахожу такую схему интересной, при которой пациенты могли бы сами регулировать оборот препаратов. К сожалению, где-то на каком-то регулирующем уровне все эти жалобы останавливаются.

— **Вы слышали о громких случаях отзыва противоопухолевых дженериков в России по причине развития нежелательных явлений?**

— Нет, не слышал. Скорее всего, такие препараты просто отмирают. Мне кажется, что, если в медицинском сообществе прошла информация о дженерике, оказавшемся очень некачественным, продажи резко падают, и его снимают с производства. Такие препараты не выдерживают рыночной конкуренции. Однако в отношении примерно 200 препаратов, используемых мной в практике, я не слышал ни об одном случае отзыва сверху.

— **Почему врачам и пациентам отказывают в выборе, чем лечить и чем лечиться — дженериками или оригинальными препаратами? Не нарушает ли это их конституционные права?**

— Во-первых, в 90% случаях пациенты о существовании оригинальных препаратов или дженериков просто не догадываются. Во-вторых, те пациенты, которые их различают, скорее всего были проинформированы врачами из федеральных центров. Я обычно информирую своих пациентов. В-третьих, когда пациенты приходят в диспансеры и требуют оригинальный препарат вместо дженерика, им предлагают покупать препарат самим. Если департамент закупает дженерики вместо оригинальных препаратов, то здесь уже ничего не сделаешь. Совершенно ясно, если пациенту объяснять, что оригинальный препарат лучше, он будет стараться принимать только его, несмотря на то что кто-то другой скажет, что этот дженерик великолепный. Все зависит от врача. Если скажешь пациенту, что дженерик хороший и не отличается от оригинала, то пациент скорее поверит лечащему врачу, а не инструкции, телевизору или Интернету.

Я хочу поделиться замечательным примером по препарату Зитига — оригинальному препарату, который применяется для лечения рака предстательной железы. Он достаточно дорогой, и стоимость месяца лечения составляет где-то 245 тыс. рублей. К сожалению, он не всегда доступен в диспансерах. Пациенты приходят, а препарата нет, и они начинают искать различные пути его приобретения. Есть пациенты, которые могут себе позволить купить препарат за рубежом, другие покупают его в аптеках. Однако есть и те, которые ищут в Интернете и покупают дженерик на 20–30% дешевле. Один из моих пациентов купил дженерик турецкого производства через Интернет и принимал его в течение трех месяцев. За этот срок показатели его анализов ухудшились, выросли онкомаркеры, и на консультации я подумал, что у него прогрессия заболевания на фоне терапии. Так получилось, что у нас оказался оригинальный препарат, и наше учреждение нашло возможность выдать этот препарат пациенту. Буквально в течение месяца все показатели у пациента улучшились, они вернулись на исходный уровень, до момента начала приема турецкого дженерика.

А ведь есть и другие дженерики Зитиги. Например, индийский, в два раза дешевле оригинального препарата. Мы прекрасно знаем, что в Индии производится очень много дженериков. Это своего рода экономическая политика в стране: при миллиардном населении необходимо изыскивать пути для решения проблем лечения больных, иначе никакой бюджет не выдержит. Стоит отметить, что и в Индии есть великолепные предприятия, которые ничем не отличаются от западных. Это подтверждают и некоторые из моих коллег, побывавшие непосредственно на фарма-

цевитических производствах. Однако, как и везде, и в Индии могут быть проблемы с качеством производимых препаратов.

— **А как, на Ваш взгляд, должен поступить врач, важно ли доводить до пациента всю информацию о тех препаратах, которыми его лечат?**

— Я считаю, что врач должен поступать порядочно, он должен владеть всей информацией обо всех препаратах. Он должен честно сказать, что у нас, к сожалению, в диспансере нет оригинального препарата, но есть дженерик, который чуть похуже и соответственно не настолько безопасен. Либо сказать, что у нас есть дженерик, при приеме которого наблюдаются выраженные побочные эффекты, и либо предложить дождаться оригинального препарата, либо предложить другую схему лечения. Врач в любом случае должен быть на стороне пациента.

— **Крупные компании, которые производят компоненты и сами лекарственные препараты, пытаются жестко контролировать процесс производства на всех этапах. Так ЕМА требует от компаний, поставляющих дженерики, раскрывать не только состав добавок, но и примесей. Также ЕМА просит о возможности личного надзора за процессом изготовления дженериков. Как Вы думаете, кто-нибудь из наших представителей регуляторных органов летает в Индию для проверки качества дженериков?**

— Думаю, что нет. Регулирующие органы просто ориентируются на те документы, которые им предоставляют. То есть они просто верят этим документам. Все как обычно.

Резюмируя, я хотел бы подчеркнуть, что дженерики нам необходимы. При выходе дженериков на рынок препараты значительно падают в цене, в некоторых случаях — в разы. Поэтому дженерическим препаратам необходимо давать зеленую дорожку. Но в то же время их надо регистрировать по международным правилам. Прежде чем вывести дженерики на рынок, должны быть проведены предрегистрационные исследования. Пусть эти исследования будут не такими крупными, но за их ходом необходим полный контроль. Они должны быть многоцентровыми, межрегиональными и обсервационными для четкого и непредвзятого отслеживания эффективности дженериков. Предрегистрационные исследования должны проводить специалисты, имеющие опыт в их проведении, обеспечивая высокий уровень исследований. Это особенно касается российских дженериков. Если препарат зарегистрирован качественно, честно и с соблюдением всех правил, то от таких препаратов выигрывают в первую очередь наши пациенты. Если цены на препараты остаются высокими, то они не по карману ни пациентам, ни нашему государству. В общем, я за дженерики, но качественные.

Продолжение на стр. 10



# НЛО: непознанные лекарственные объекты

Окончание, начало на стр. 1

## Точка зрения

**Игорь Георгиевич РУСАКОВ**

Д.м.н., проф., президент фонда «Вместе против рака», вице-президент РООУ, зам. главного врача по онкологии ГКБ №57, главный редактор газеты «Онкология сегодня»



Проблема качества и эффективности дженерических препаратов обсуждается, наверное, с момента их появления в медицинской практике. Примерно шесть лет назад, будучи руководителем отделения онкоурологии научно-исследовательского института им. Герцена, я принимал участие в общественных слушаниях по внесению изменений в закон «Об обращении лекарственных средств». Представители медицинского сообщества уже тогда поднимали вопрос о возможной высокой токсичности некоторых воспроизведенных лекарственных средств и необходимости ужесточения контроля при их регистрации на территории Российской Федерации.

К сожалению, насколько мне позволяет судить все тот же Закон в его нынешней редакции [Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 15.07.2016)], контроль, с одной стороны, ужесточили, а с другой — его все больше ослабляют. В частности, положения Закона, регулирующие процедуры проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, претерпели существенные изменения. К примеру, клинические исследования и этическую экспертизу вывели за рамки процедуры государственной регистрации лекарственного препарата. Все клинические исследования осуществляются как самостоятельные процедуры на основании разрешения на проведение клинических исследований и в соответствии с правилами надлежащей клинической практики. Новый порядок действует чуть больше года — начиная с 1 июля 2015 г. При этом если общий срок регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения сокращен с 210 до 160 рабочих дней, то в отношении дженериков он несколько увеличился — предельный срок составляет 80 рабочих дней против 60, которые были задекларированы ранее. Как видите, даже с учетом увеличения срока регистрации дженериков, он существенно отличается от оригинальных.

Все просто: в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов действует ускоренная процедура регистрации, что закреплено Приказом Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 750н (ред. от 03.04.2014) «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов» (зарегистрирован в Минюсте России 31.08.2010 № 18315. В п. 26 установленных Приказом правил совершенно четко записано: «Ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств в целях государственной регистрации лекарственных препаратов применяется в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов». Стоит добавить, что 1 января 2017 г. вступят в силу новые изменения в Законе «Об обращении лекарственных средств», согласно которым максимальный срок для подтверждения государственной регистрации лекарственного препарата по ускоренной процедуре будет сокращен до 60 рабочих дней.

Могут ли врачи вообще как-то влиять на этот процесс, участвовать в законотворчестве, регулировать происходящее на фармрынке? Лично я уверен, что да. Весь вопрос в том, есть ли у специалистов время для того, чтобы помимо своей клинической практики и выполнения прямых задач заниматься и законотворчеством, и экспертизой/контролем качества лекарственных препаратов, тех же дженериков. Обратите внимание, сейчас на Федеральном портале проектов нормативных правовых актов опубликовано уведомление Министерства здравоохранения Российской Федерации о разработке законопроекта «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части контроля выпуска в обращение лекарственных препаратов для медицинского применения». Документ готовится по поручению вице-премьера Российской Федерации Ольги Юрьевны Голодец (от 03.06.2016 г. №ОГ-П12-3286) с целью усиления механизма контроля качества лекарственных препаратов, поступающих в гражданский оборот. Много ли из наших коллег участвовали в разработке изменений, в публичных, общественных слушаниях, многие ли из нас информированы, о каких именно изменениях идет речь?

Я знаю многих квалифицированных врачей, которые приведут массу, как им кажется, объективных примеров высокой токсичности и наличия побочных эффектов дженериков. Возникновение нежелательных по-

бочных эффектов сопряжено с существенным ухудшением качества жизни пациентов, и это — вопрос первостепенной важности. Но все эти утверждения без доказательной базы, подкрепленной соответствующими документами, невозможно использовать для принятия действенных мер, к примеру для вывода такого препарата из гражданского оборота. Не скрою, у нас есть и успешные, показательные прецеденты. В свое время мы провели небольшое сравнительное исследование по дженерическому и нативному доцетакселу при раке предстательной железы — изучили противоопухолевый эффект, и эффективность обоих препаратов оказалась одинаковой, но токсичность дженерического препарата была несколько больше, что, впрочем, не препятствует его применению в клинической практике.

Интересно, что сейчас в Интернете можно найти великое множество различных дженерических препаратов, о которых я даже не слышал в своей клинической практике. Спрос рождает предложение. Однако государство обязано защитить своих граждан от недобросовестных производителей. Надо сказать, что каждый человек может отстаивать свои интересы. Опять же, если руководствоваться статьей 69, возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов [Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 15.07.2016)], производитель лекарственного препарата обязан возместить вред, причиненный здоровью граждан вследствие применения лекарственного препарата, если доказано, что лекарственный препарат применялся по назначению в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и причиной вреда стал ввод в гражданский оборот недоброкачественного лекарственного препарата.

И снова мы возвращаемся к необходимости задокументировать все факты «недоброкачественности», подтвердить в соответствии с процедурой вред, который нанесен здоровью. К примеру, если у пациента в результате применения дженерика наблюдается повышенная тошнота, диарея или склероз мочевого пузыря — все эти факты должны быть подтверждены документально: соответствующими справками гастроэнтеролога, аллерголога, уролога и прочих специалистов в той или иной области. Зачастую в клиниках отсут-

ствуют те или иные специалисты, и пациенту необходимо потратить массу времени, чтобы попасть на прием к врачу необходимого профиля в другом лечебном учреждении. Замкнутый круг!

Конечно, очевиден путь, по которому нам необходимо идти: усиление контроля и проведение серьезных клинических исследований при регистрации дженериков. И я веду речь не только о государстве. Сами дженерические компании должны наконец-то включиться в эту работу. Если они позиционируют себя как законопослушные участники отечественной экономики, декларируют свои препараты как действительно эффективные, ничем не уступающие оригинальным, то пройти через все законные процедуры не составит никакого труда. Безусловно, кто-то должен понести затраты на проведение таких исследований.

Удорожит ли это стоимость дженериков? Конечно, можно апеллировать и, возможно, даже спекулировать этим фактом. Ну а как быть с тем, что уже сегодня многие из них почему-то сравнялись по цене с оригинальными препаратами? Здесь стоит поработать экономистам или Федеральной антимонопольной службе (ФАС), как главному регуляторному органу, в том числе в сфере контроля за формированием отпускных цен на лекарственные препараты. У ФАС в этой сфере достаточно примеров выигранных дел в отношении Минздрава России, когда позиция регулятора была доказана.

И все-таки хочу отступить от экономических перегибов и вернуться к регулированию и выстраиванию ответственного обращения дженериков на территории Российской Федерации. Бесплезно взывать к совести. Необходимо использовать законодательные рычаги. И если компании не примут во внимание требования, которые предъявляет к ним время, в том числе в связи с переходом на международный стандарт GMP, то, скорее всего, им придется искать на рынке новую нишу. При этом стоит признать, что без дженериков развитие медицины уже невозможно представить. Другое дело, что вопрос качества, эффективности и доступности таких препаратов должен быть раз и навсегда решен среди всех участников развития отрасли: и государства, и бизнеса — в интересах отечественной фармацевтической отрасли, медицинского сообщества и пациентов — граждан Российской Федерации. ●

## МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

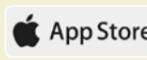
СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

Предлагаемые читателям издания:

- газеты «Онкология Сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов I-os и Android.






# Липосаркомы: новая надежда

В последнее время в лечении метастатических сарком произошла настоящая революция: друг за другом были одобрены сразу три новых препарата, которые показали хорошие результаты и подарили новую надежду многим больным, — пазопаниб, трабектидин и эрибулин. Однако только эрибулину — единственному препарату из этой тройки — удалось добиться увеличения общей выживаемости (ОВ) для одного из подтипов сарком — липосарком.

Эрибулин стал вторым препаратом, одобренным за последнее время для этого заболевания, после трабектидина. Прямое сравнение этих препаратов не проводилось, однако на 21-м ежегодном Европейском конгрессе международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов (ISPOR) был представлен постерный доклад, отраживший непрямо сопоставление двух новых опций лечения метастатических липосарком.

Исследователи пришли к выводу о том, что у пациентов, получивших лечение эрибулином, был ниже риск смерти по сравнению с пациентами, получавшими трабектидин (только в группе липосарком). По выживаемости без прогрессирования трабектидин оказался лучше эрибулина во всех подтипах сарком, кроме липосарком, а нежелательные явления в группах обоих препаратов оказались сопоставимы (за исключением тромбоцитопении).

Стоит отметить и форму введения препаратов в исследованиях: трабектидин использовался в виде суточной инфузии, тогда как эрибулин было необходимо вводить струйно. Таким образом, в лечении именно липосарком в непрямом сравнении эрибулин показал свое преимущество перед трабектидином.

Подробнее о новых препаратах и стандартах лечения липосарком «ОС» рассказала д.м.н., проф., заведующая отделением химиотерапии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Вера Андреевна Горбунова.

**Вера Андреевна ГОРБУНОВА**

Д.м.н., проф., заведующая отделением химиотерапии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»



— Вера Андреевна, саркомы — большая гетерогенная группа заболеваний, включающая множество подтипов опухолей. Можно ли как-то выделить липосаркомы из общей группы?

— На мой взгляд, липосаркомы можно выделить из основной группы сарком мягких тканей, поскольку сами липосаркомы обладают некоторыми особенностями. Трудно назвать другой тип сарком с такой богатой дифференцировкой внутри одной группы.

Прежде всего, выделяют высокодифференцированные, низкодифференцированные и недифференцированные липосаркомы, которые имеют различную степень злокачественности и сильно отличаются друг от друга.

Имеются также переходные жировые опухоли, которые занимают промежуточную позицию между злокачественными и местно-деструктивными видами опухолей. В свою очередь, к высокодифференцированным опухолям относятся склерозирующие и воспалительные подтипы, к низкодифференцированным — плейоморфные, круглоклеточные и миксоидные (эмбриональные) липосаркомы. Таким образом, внутри одной группы можно выделить множество разных подтипов.

Кроме того, липосаркомы трудны для диагностики, и зачастую пациенты замечают их тогда, когда опухоль имеет большие размеры и большую распространенность, что влечет за собой трудности в лечении.

Выделяет их и то, что в последнее время появились новые возможности лекарственного лечения липосарком и лейомиосарком, что позволило объединить их в общую группу L-сарком. К таким препаратам относятся пазопаниб (одобрен для лейомиосарком), трабектидин (одобрен для лейомиосарком и для липосарком) и эрибулин (одобрен для липосарком).

— Каковы стандарты лечения липосарком в нашей стране? Отличаются ли они от стандартов лечения других подвидов сарком?

— Стандарты применимы для всей группы мягкотканых сарком, а не только для липосарком. На данный момент туда входят доксорубин и ифосфамид как препараты 1-й линии, а также гемцитабин и доцетаксел, которые могут использоваться в качестве 2-й линии. Мне встречались публикации и по изучению других препаратов (например, навельбина), но в официальных рекомендациях их нет.

**Эрибулин вызывает более быстрый эффект, поэтому во 2-й линии для пациентов с диссеминированными липосаркомами он предпочтительнее по сравнению с другими новыми препаратами.**

— Для лечения липосарком одобрены трабектидин, и эрибулин. Исходя из своей практики, что бы Вы выбрали во 2-й линии для пациентов с диссеминированными липосаркомами?

— Здесь большое значение имеют финансовые возможности обеспечения лечения. Тра-

бектидин требует многочисленных курсов лечения. В моем опыте был клинический случай, когда одной пациентке потребовалось более 20 курсов терапии для того, чтобы получить частичный эффект. Каждый раз эффект оценивался в рамках стабилизации, он нарастал и затем вылился в частичный эффект. Это потребовало большого количества времени и финансовых затрат. В то же время эрибулин вызывает более быстрый эффект, поэтому в этом плане он предпочтительнее по сравнению с другими новыми препаратами. В дальнейшем при получении результатов лечения наша задача — сохранить эффект. Поэтому, на мой взгляд, на I этапе предпочтительнее эрибулин как препарат, который вызывает более быстрый эффект, а на II — трабектидин.

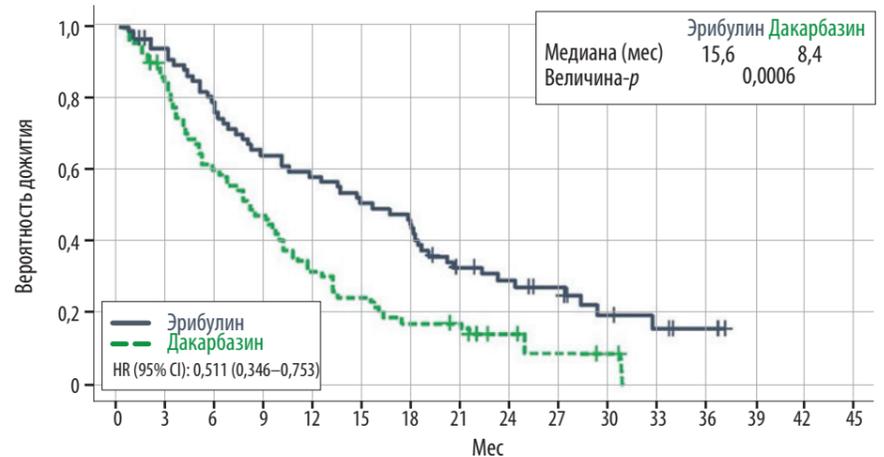
миосарком было показано увеличение ОВ — 13,5 и 11,7 мес соответственно.

— Каков профиль токсичности этого препарата?

— Чаще всего встречается гематологическая токсичность (лейкопения, нейтропения, реже — тромбоцитопения). Стоит отметить периферические сенсорные полинейропатии (всего 2% — III и IV степени), за которыми стоит очень внимательно следить и при необходимости получить консультацию невролога. Реже встречаются анемия, утомляемость, тошнота и алопеция.

— Возможно ли применение этого препарата у пожилых людей?

## ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ



Адаптировано из Chawla S, et al. Poster No.163. Presented at the ASCO annual meeting, June 3–7, 2016

— Возможно ли назначение эрибулина в 1-й линии химиотерапии липосарком? Проводятся ли на данный момент такие исследования?

— Насколько мне известно, исследование эрибулина в 1-й линии не проводится: замена антрациклин-содержащим режимам пока не найдена. Поэтому препарат остается одной из новых опций последующих линий терапии.

— Что мы знаем о препарате эрибулин? Какие исследования уже были проведены для оценки эффективности этого препарата в России?

— Для лечения липосарком эрибулин был одобрен в июне этого года, но препарат мы использовали и ранее для лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы (РМЖ). Одобрение для липосарком получено на основании результатов исследования III фазы, в котором сравнивалась эффективность эрибулина и дакарбазина в лечении метастатических мягкотканых сарком. Удивительно то, какую разницу в ОВ препарат показал именно для липосарком — 15,6 мес, тогда как в группе дакарбазина — 8,4 мес, хотя и в общей группе липосарком и лейо-

миосарком было показано увеличение ОВ — 13,5 и 11,7 мес соответственно. Препарат возможно применять у пациентов пожилого возраста. В нашем отделении мы лечили пациентов с заболеванием молочной железы, некоторые из них были в преклонном возрасте. Они удовлетворительно переносили введение препарата. У некоторых пациентов вставал вопрос о редукации дозы в связи с гематологической токсичностью, но был и случай лечения более одного года.

— Вошел ли эрибулин в стандарты лечения других стран? Каковы перспективы этого препарата для лечения липосарком в нашей стране? Войдет ли эрибулин в список жизненно необходимых и важнейших препаратов (ЖНВЛП)?

— Эрибулин вошел в стандарты лечения липосарком как в Америке, так и в Европе. Этот препарат включен в перечень ЖНВЛП на этапе одобрения для РМЖ, сейчас же просто добавилось еще одно показание. В связи с этим препарат должен быть доступен большому кругу пациентов, что становится еще одним преимуществом препарата перед трабектидином и пазопанибом, которые на данный момент, к сожалению, не всегда есть возможность получить. ●

Подготовила **Ольга Гордеева**

# Фармацевтическая промышленность как локомотив для российской экономики и науки

Развитие отечественного производства — одна из приоритетных задач фармакологической отрасли в России. Однако на фоне беспрецедентных мер Правительства Российской Федерации по стимулированию этого направления мнения экспертов звучат не слишком оптимистично. Готов ли российский рынок к работе в новых конкурентных условиях и не станут ли граждане страны заложниками лекарственного кризиса? О том, как инновационные технологии приходят на отечественную землю и займет ли наш производитель достойное место в одном ряду с мировыми лидерами, — в интервью с вице-президентом группы компаний «Р-Фарм» Алексеем Григорьевичем Орджоникидзе.



фармацевтической промышленности — будет выполнена в поставленные сроки.

Важность этой задачи обусловлена не только необходимостью обеспечения российских граждан качественными лекарственными средствами отечественного производства. Фармацевтическая промышленность по своей сути — это одна из самых высокотехнологичных отраслей, где конкурентоспособность определяется степенью инновационности выпускаемой продукции. Поэтому ее развитие может стать своего рода локомотивом для российской экономики и науки. Что же касается непосредственно «Р-Фарм», то могу отметить, что нынешний кризис не внес серьезных корректив в стратегию долгосрочного развития компании. Мы готовы к любому, даже самому неблагоприятному сценарию. Все проекты, которые ранее были одобрены советом директоров, остаются в силе и реализуются в соответствии с текущими приоритетами.

— Алексей Григорьевич, в этом году компании «Р-Фарм» исполняется 15 лет. Много это или мало? Все ли из запланированного удалось реализовать? Что можете отметить, как самое значительное достижение?

— С момента основания Алексеем Репиком в 2001 году «Р-Фарм» проделала огромный путь. Создавалась компания как дистрибьютор, а к настоящему моменту она превратилась в одно из крупнейших российских фармацевтических предприятий полного цикла, которое занимается не только продажами, но и производством, исследованиями, разработкой инновационных лекарственных средств и субстанций. Мы выходим на внешние рынки, открыли свои представительства, дочерние компании и совместные предприятия в девяти странах мира. Наша команда прикладывает максимальные усилия, чтобы занять достойное место на рынке не только России, но и мира.

— В условиях кризиса российский фармацевтический рынок сталкивается с немалыми трудностями. Каков, на Ваш взгляд, оптимистический и пессимистический сценарий развития фарминдустрии и «Р-Фарм»?

— Задачи, которые государство ставит перед фармацевтической отраслью, с моей точки зрения, выполняются весьма успешно. За годы, прошедшие с момента принятия стратегии «Фарма-2020», отечественный фармацевтический рынок и отрасль сделали огромный рывок вперед. Государство очень активно взаимодействует со всеми ключевыми производителями, проводит политику открытого диалога с представителями экспертного сообщества. Думаю, при таком конструктивном подходе основная стратегическая задача — переход к инновационной модели развития

— Расскажите об инвестиционных планах компании по расширению своего присутствия в России и за рубежом. Стоит ли в ближайшее время ожидать новых инновационных продуктов?

— Компания весьма активно продолжает развиваться на рынках стран СНГ. Например, в прошлом году были открыты филиалы в Казахстане. На рынке Белоруссии партнером стала компания «Белмедпрепараты». В скором времени планируется выход на рынок Азербайджана. Кроме того, мы признаны одним из немногих российских

и Северной Африки. Дочерние предприятия в США и Японии успешно занимаются разработкой и исследованиями: в апреле прошлого года «Р-Фарм» оказалась в числе тех первых российских фармкомпаний, которым американский регулятор Food and Drugs Administration одобрил проведение III фазы клинических исследований. Речь идет об инновационном препарате для лечения ревматоидного артрита «Олокизумаб» (ингибитор интерлейкина-6), глобальные права на разработку и коммерциализацию которого принадлежат «Р-Фарм».



фармпредприятий, которые имеют собственное производство на территории Евросоюза. Я имею в виду бывший завод компании Pfizer в Германии, в городе Иллертиссен. Мы инвестируем в зарубежные производственные активы с целью получения доступа к необходимым технологиям, подготовки квалифицированных специалистов, формирования единых цепочек создания продукции, а также для вывоза российских товаров на внешние рынки. Строим производственную площадку в Турции, при помощи которой намерены продвигать продукцию в страны Ближнего Востока

Хочу отметить, что для запуска своих продуктов мы заранее строим коммерческую инфраструктуру на ведущих мировых рынках. Первым шагом для становления такой инфраструктуры в области онкологии в США стала покупка препарата «Икземпра» (МНН иксабепилон) у Bristol-Myers Squibb осенью 2015 года. Это препарат для терапии местно-распространенного или метастазирующего рака молочной железы при неэффективности предшествующей терапии, а также при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами. Сейчас он представлен в 18 странах мира, в том числе в Российской Федерации. Производством, дистрибуцией и продажей препарата занимается R-Pharm Overseas Inc., как владелец регистрационного удостоверения. В ближайшее время мы завершим переходный период по передаче прав, осуществим ре-лонч препарата на американском рынке силами своей дочерней структуры и параллельно оценим рыночный потенциал «Икземпры» на других рынках, включая российский.

Наибольшее значение среди наших инвестиционных проектов конечно же имеют проекты, относящиеся к R&D (НИОКР). В целом «Р-Фарм» тратит на них примерно 85% от всей получаемой прибыли. У компании есть несколько многообещающих разработок, в том числе лекарственный препарат под кодовым названием RPH-203, получивший награду 7-го Международного конгресса ASIATOX2015. Это человеческий рекомбинантный слитный белок, состоящий

— Какова главная стратегическая задача компании в нынешних условиях?

— Главной целью для нас всегда было достижение высокого уровня доступности качественных и эффективных лекарственных средств для населения. Таким образом, учитывая проводимую государством политику, возникает следующая задача: необходимо разработать и произвести отечественный продукт столь высокого качества, чтобы он позволил нам не только успешно «завоевать» российский рынок, но и выйти и укрепиться за его пределами. Уровень конкуренции на международном рынке гораздо выше, чем на отечественном. И этот фактор — вызов для любого игрока, претендующего на внешнюю экспансию, поскольку такая компания будет просто обязана постоянно повышать качество и доступность своей продукции и совершенствоваться.



**БОЛЕЕ 45**  
ФИЛИАЛОВ  
И ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВ  
В РОССИИ  
И СТРАНАХ СНГ



**3500**  
ВЫСОКОВАЛИФИЦИРОВАННЫХ  
СПЕЦИАЛИСТОВ



**СФЕРЫ ЗАРУБЕЖНОГО  
ПРИСУТСТВИЯ КОМПАНИИ:**  
США, Германия,  
Япония, Турция,  
Индия, ОАЭ, Азербайджан,  
Белоруссия, Казахстан

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ  
ОБЛАСТИ:**

- онкология
- вирусология
- антибактериальная терапия
- иммунология
- эндокринология
- анестезиология
- вакцинопрофилактика
- кардиология
- орфанные заболевания









из фрагментов молекулы остеопротегерина и молекулы человеческого иммуноглобулина. Препарат будет востребован при лечении пациентов с формами рака, которые сопровождаются метастатическим поражением костей.

— На одном из недавних заседаний Российского союза промышленников и предпринимателей обсуждалась тема конкурентных преимуществ, которые в настоящее время отечественные компании имеют перед зарубежными игроками. В чем это выражается? И, кстати, насколько уверенно и комфортно работает «Р-Фарм» в других странах?

— Безусловно, государственная политика последних лет в сфере регулирования фармацевтического рынка предоставила российским

весьма затратными, общечеловеческими ценностными устремлениями и конкретными бизнес-задачами компании?

— На мой взгляд, проблемы никакой нет, поскольку одно не противоречит другому. Соблюдение этических принципов и есть первоочередная задача компании. По сравнению с некоторыми другими отраслями, фармацевтический бизнес — довольно среднемаржинальный. Иными словами, для людей, занятых в этой сфере, деньги уж точно не стоят на первом месте. Самое важное — человеческая жизнь, постоянное стремление к повышению ее качества. С моей точки зрения, у фармацевтического бизнеса в принципе не может быть никакого другого подхода к ведению дел, кроме гиперответственного. Отрадно, что в фармацевтической отрасли достаточно



компаниям значительные преференции. Например, введено так называемое правило «третьего лишнего», что в итоге обеспечивает государственные закупки лекарственных средств у отечественного производителя. Более того, данная законодательная новелла стимулирует и иностранных производителей к ускорению процессов по локализации производства и трансферу технологий на территорию России. Эта мера позволит повысить доступность иностранных лекарственных средств для наших пациентов. Что же касается комфортности работы «Р-Фарм» за рубежом, мы продолжаем работать в запланированном режиме и рассчитываем на достойную долю на внешних рынках.

— «Р-Фарм» видит свою миссию в доступности инновационных препаратов для пациентов, был разработан пакет социальных программ и благотворительных проектов. Как удается соблюсти баланс между этими,

энтузиастов с полным пониманием уровня социальной ответственности своих действий.

— В мае 2012 г. «Р-Фарм» запустила на базе Томского политехнического университета (ТПУ) проект «Академии фармацевтической и биотехнологической промышленности» по подготовке биотехнологов и фармацевтов. С какими целями компания вошла в амбициозный для себя образовательный проект? Каких результатов Вы ожидание?

— Современная российская фармацевтическая отрасль испытывает кадровый голод высокопрофессиональных специалистов, недостаток высококвалифицированной рабочей силы. Указанный вами проект — один из множества, который инициировала компания в сфере подготовки кадров, соответствующих самым современным требованиям. Совместно с Томским политехом мы постарались создать условия, максимально приближенные к тем, что существуют на наших собственных предприятиях. Таким об-

## ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ КОМПАНИИ

- 2015** Развитие совместных проектов в Беларуси, Казахстане, Азербайджане. Расширение программ R&D, проведение глобальных клинических исследований высокоэффективных лекарственных препаратов.
- 2014** Начало операционной деятельности в США и Японии.
- 2013** Создание дочернего предприятия в Турции, основная цель которого — расширение потенциальных рынков сбыта продукции российских заводов компании. Покупка у бельгийской компании UCSB мировых прав на инновационное лекарственное средство для лечения аутоиммунных заболеваний.
- 2012** В сотрудничестве с крупнейшими международными фармкомпаниями и в соответствии с программой «Фарма-2020» успешно осуществляется локализация производства иностранных запатентованных лекарственных средств на предприятиях «Р-Фарм». Заключены стратегические соглашения о совместной разработке лекарственных средств и технологий, исследованиях и разработках новых молекул, трансфере технологий по производству фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм для поставок, в том числе на рынки СНГ, Азии и Европы. «Р-Фарм» продолжает инвестировать в развитие собственной производственной базы. Согласно требованиям GMP на заводе в Ярославле проведены работы по квалификации и валидации помещений, оборудования, чистых сред, производственных процессов. За время работы завода также были успешно проведены аудиты ведущих мировых производителей лекарственных препаратов: Astellas, AstraZeneca, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Pfizer, Merck и многих других. Создана собственная научно-исследовательская база, ведутся научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы с ведущими российскими и зарубежными академическими научно-исследовательскими институтами.
- 2011** В январе 2011 г. в Сан-Диего, США, была основана компания R-Pharm Overseas Inc. Задачи компании: обеспечение «Р-Фарм» передовыми технологиями R&D, платформами для проведения исследований; продвижение стратегии развития продуктов компании на внешних рынках — в США, Японии, Китае и Европе. Для реализации поставленных задач компания привлекла первоклассных ученых в Калифорнии, Массачусетсе и других штатах. Одно из важных направлений деятельности R-Pharm Overseas — подготовка в Соединенных Штатах для российского подразделения компании высококвалифицированных научных кадров и медицинских работников. Кроме того, R-Pharm Overseas Inc. осуществляет разработку перспективных молекул лекарственных средств, обладающих высоким терапевтическим потенциалом, разрабатывает технологии совместно с ведущими американскими фармацевтическими, биотехнологическими и венчурными компаниями и реализовывает результаты разработок.
- 2010** Приобретены акции ОАО «Новосибирмфарм» в г. Новосибирске. Предприятие производит ампульную продукцию и различные формы пластырей. Компании «Р-Фарм» и «ХимРар» объявили о создании совместного предприятия. Первым шагом деятельности этого предприятия стало строительство завода по производству лекарственных субстанций в рамках создания Ярославского фармацевтического кластера. Новый стратегический проект — производство первичной и вторичной упаковки лекарственных средств совместно с ведущими западными фирмами производителями медикаментов. В рамках реализации данного проекта приобретен завод «Ортат» в Костромской области, современная техническая база которого позволяет осуществлять первичную и вторичную упаковку. Активно развиваются новые направления деятельности: лабораторная диагностика и медицинская техника.
- 2009** Начато строительство вертикально-интегрированного производственно-дистрибьюторского холдинга. В рамках данного проекта АО «Р-Фарм» строит собственный фармацевтический завод в г. Ярославле с целью производства препаратов для лечения ряда социально значимых заболеваний. Достигнуты договоренности с крупнейшими фармацевтическими концернами о начале лицензионного производства на территории России патентованных лекарств под известными международными брендами.
- 2008** Формирование и начало реализации стратегии по формированию надежных взаимовыгодных отношений с существующими партнерами и поиску новых, продвижению ключевых продуктов портфеля компании и инновационных продуктов и технологий.
- 2007** Получен сертификат Международной организации Trace International, которая осуществляет сертификацию коммерческих организаций в части соблюдения ими требований в отношении стандартов ведения бизнеса, наличия должного уровня корпоративной культуры и соответствия деловой этики компании международным бизнес-стандартам.
- 2003–2006** Расширена география присутствия компании на всей территории Российской Федерации. Установлены партнерские отношения с ведущими международными производителями лекарственных средств.
- 2002** Начало регулярных поставок в ведущие клиники и научно-исследовательские институты России. Создана сеть региональных филиалов компании.
- 2001** Алексеем Евгеньевичем Репиком основана компания АО «Р-Фарм», которая специализируется на поставках лекарственных средств для стационарной и специализированной медицинской помощи.

разом, молодые люди получают не только знания, но и ценнейший профессиональный опыт.

Помимо совместного проекта с ТПУ компания также сотрудничает с вузами Костромской и Ярославской областей. Было организовано большое количество стипендиальных программ, что позволяет студентам стажироваться в ведущих научных центрах разных стран. Дуальное образование — возможность совмещать теорию с практикой работы на производстве. Могу сказать, что мы обязательно будем тиражировать такие проекты. Чем больше учащих примет в них участие, тем выше вероятность найти талантливых молодых людей, которые способны к лучшему изменить будущее российской фармацевтики. И мы уже видим результат, так как на работу в «Р-Фарм» приходит все больше молодых и талантливых специалистов.

— Каковы планы «Р-Фарм» в ближайшей и долгосрочной перспективе?

— В предстоящие годы мы сконцентрированы на реализации текущих проектов, горизонт реализации в фармотрасли достаточно долгий. Это конечно же разработка новых лекарственных средств, выстраивание производственной базы и формирование высококвалифицированных кадров. К концу нынешнего и началу следующего года мы планируем завершить строительство завода «Фармославль» в Ростове Великом. Он будет специализироваться на производстве фармацевтических субстанций. А в отдаленной перспективе нашей целью станет, естественно, географическая экспансия инновационной продукцией собственных разработок.

В глобальном плане перед «Р-Фарм» стоит чрезвычайно амбициозная задача — стать первой российской компанией, входящей в элитный клуб «Big Pharma». Задача не из легких, однако мы вполне уверены в своих силах. ●

# Кривая выживаемости: от медианы «де-факто» до оценки в определенные промежутки времени

Специалисты Мемориального онкологического центра им. Слоуна Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США) предлагают по-новому взглянуть на оценку медианы выживаемости больных злокачественными новообразованиями.

Научно-техническая революция открыла перед медициной невиданные ранее возможности в лечении больных злокачественными новообразованиями (ЗНО). Однако при обсуждении клинических исследований в разговоре с пациентами онкологи не ссылаются на показатели медианы выживаемости и даже о них не вспоминают. Таким образом, упускается ряд важных особенностей, которые возникают при выходе кривой выживаемости на плато. Прежде всего, они касаются информации, необходимой отдельно взятому пациенту, который живет надеждой на высокую продолжительность жизни.

## ВАЖНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, КОТОРЫЕ НЕ УЧИТЫВАЮТСЯ ПРИ ВЫЧИСЛЕНИИ МЕДИАНЫ

По мнению американских исследователей Мэтью Хеллманна, Марка Криса и Чарльза Рудина, для оценки выживаемости больных необходим переход от вычисления медианы «де-факто» до оценки выживаемости в определенные промежутки времени. Например, спустя один год, два года и пять лет после терапии. Несмотря на то что медиана выживаемости — важный показатель на кривой выживаемости, ее значение ограничено и не включает в себя высокие показатели выживаемости, которые могут быть у отдельно взятых пациентов.

Именно поэтому для получения более точной информации об ответе на терапию необходимо проследить до конца кривую выживаемости. Концентрация на всей кривой выживаемости позволит выявить преимущества проведения противоопухолевой терапии у отдельных больных и определит значимость терапии. В ряде случаев это даст возможность коренным образом изменить отношение к болезни.

То, каким образом описываются показатели выживаемости, широко демонстрирует, как исследователи, регуляторные органы и пациенты видят и интерпретируют результаты. Часто встречающиеся слова при описании терапии, которая «увеличивает выживаемость на несколько недель», — это краткая и точная информация о преимуществах медианы выживаемости во всей группе больных. Будет неправильно применять подобные показатели в отношении выживаемости отдельно взятых пациентов, оценка которой может быть двоякой (выигрыш или его отсутствие).

Известный американский палеонтолог, биолог-эволюционист и научный историк Стивен Гулд подчеркивал первостепенную важность различий между понятиями «медиана выживаемости» и «оценка выживаемости в определенные промежутки времени». Устрашающие данные статистики, найденные им после того, как у него поставили диагноз мезотелиома свидетельствовали о том, что медиана продолжительности жизни больных мезотелиомой составляет не более 8 мес. Три года спустя в своей ставшей знаменитой книге «Меди-

ана — не приговор» он написал о том, что медиана отнюдь не точный показатель, определяющий продолжительность жизни больных. Гулд утверждал, что знание о медиане может, пусть и ненадолго, лишить человека надежды. Недаром он был оптимистом и жил мыслями не о медиане выживаемости, а об отдельных случаях большей продолжительности жизни при данной патологии. Он прожил 30 лет. Но лишь незначительное число пациентов способно превратить знание о медиане выживаемости в кривую с истинным диапазоном возможной продолжительности жизни. Аналогичным образом информация о медиане продолжительности жизни касается большинства пациентов: это вероятность большей продолжительности ответа и возможно-го излечения.

выживаемости без прогрессирования (ВБП), значительный выигрыш у ряда пациентов был достигнут при оценке выживаемости в определенные промежутки времени. Достигнутые преимущества при этом длительны и потенциально могут быть охарактеризованы как излечение.

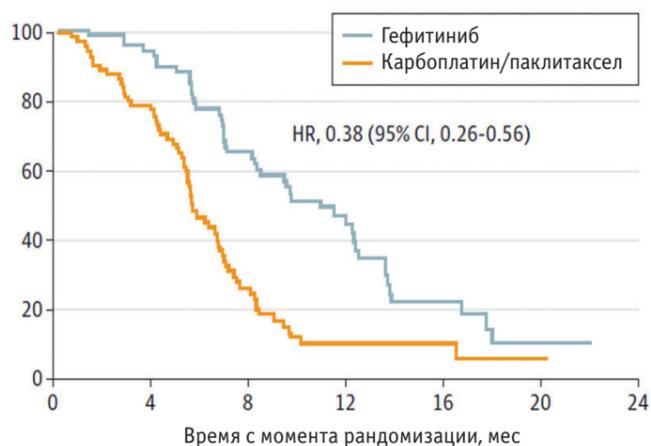
Роль иммунотерапии в лечении ЗНО часто остается недооцененной, когда дело касается анализа медианы выживаемости больных. По-настоящему ее можно оценить только при анализе всей кривой выживаемости. Более того, оценка выживаемости в определенные промежутки времени позволяет выявить несколько вариантов ответа, что способствует проведению исследований, направленных на их более тщательное изучение.

отличаться в зависимости от вида препарата или заболевания.

Смещение медианы выживаемости в конкретной группе больных при проведении им таргетной терапии — это отражение значительного выигрыша, даже если он кратковременный (рис. 1).

Было бы неправильно и даже пагубно считать данный вид терапии неудачным только в связи с отсутствием длительных ремиссий. Однако при проведении терапии, выигрыш которой очевиден и сохраняется длительное время в гетерогенных группах больных, более информативной становится оценка выживаемости в определенные промежутки времени (рис. 2).

РИС. 1. КРИВАЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ КАПЛАНА-МАЙЕРА СО ЗНАЧЕНИЯМИ МЕДИАНЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ В ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ПРОМЕЖУТКИ ВРЕМЕНИ СООТВЕТСТВЕННО

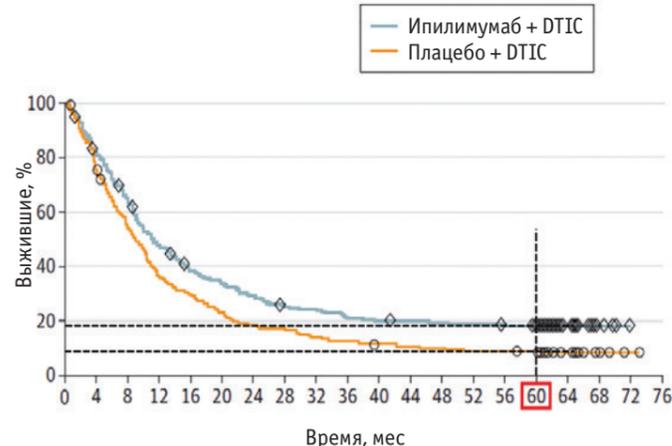


У больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого с делециями в 19-м экзоне гена EGFR терапия гефитинибом способствовала значительному увеличению медианы ВБП по сравнению с химиотерапией, но последующая резистентность к ней была выявлена у многих пациентов (адаптировано с разрешения Fukuoka et al.).

Известно, что для большинства больных ЗНО знание о том, что в ≤1% случаев можно излечиться от своего заболевания, уже достаточно для того, чтобы согласиться пройти высокотоксичную химиотерапию. Сведения о выживаемости в определенные промежутки времени более информативны для пациентов, влияют на их решения и способствуют развитию методов лечения, которые могут коренным образом повлиять на продолжительность жизни больных.

Возможно, наилучшим примером, демонстрирующим всю важность оценки выживаемости в определенные промежутки времени, стали последние клинические исследования, направленные на изучение роли иммунотерапии. Несмотря на достаточно скромное увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) и/или незначительное увеличение медианы

РИС. 2. ПРИМЕНЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ПРОМЕЖУТКИ ВРЕМЕНИ УМЕСТНО



У больных метастатической меланомой, получавших дакарбазин (DTIC) и ипилимуаб, медиана ОВ незначительно превосходила медиану выживаемости больных, получавших DTIC и плацебо, но значимый выигрыш в выживаемости был очевиден (и продолжителен) в определенные промежутки времени вплоть до пяти лет после начала терапии. Кружочки и ромбики обозначают точки наблюдения (адаптировано с разрешения Maio et al.).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИ ВЫЧИСЛЕНИИ МЕДИАНЫ

Напротив, клинические исследования, направленные на изучение роли таргетных препаратов, проводятся на относительно однородной популяции больных. В связи с этим определение показателя медианы выживаемости в данных исследованиях имеет большое значение. Например, применение ингибиторов тирозинкиназы EGFR способствует двукратному увеличению медианы ВБП больных раком легкого с наличием активирующей мутации в структуре гена EGFR, несмотря на то что только у немногих больных ответ может сохраняться более двух лет.

Примечательно, что при оценке выживаемости, которая обычно демонстрирует преимущество конкретного вида терапии, она может

## ОГРАНИЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ОЦЕНКИ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ПРОМЕЖУТКИ ВРЕМЕНИ

Оценка выживаемости в определенные промежутки времени также имеет свои ограничения. В первую очередь, это уязвимость данного метода к возможным изменениям и неточностям, если его применяют слишком рано (при непродолжительном периоде наблюдения и диагностике большого числа событий) или слишком поздно (когда число оцениваемых больных незначительно). Согласно рекомендациям Покока, при расчетах удлинять кривую выживаемости Каплана-Майера необходимо таким образом, чтобы в зоне риска оставались 10–20% больных. Подобным принципом следует руководствоваться при оценке выживаемости в определенные промежутки времени.

Помимо этого, в проспективных исследованиях применение анализа выживаемости в определенные промежутки времени может быть недостаточным в качестве основного критерия эффективности лечения. В этом случае с целью получения достоверных результатов потребуются большие выборки больных. Построение моделей, изучающих вероятность излечения больных, которые основаны на оценке выживаемости в определенные промежутки времени, может стать хорошей альтернативой. В отличие от модели пропорциональных рисков Кокса, в которых предположение о длительном и эквивалентном риске рецидива или смерти «наталкивается» на плато кривой выживаемости, в данных моделях подразумевается, что сре-

ди участников исследования будет ряд больных, которые «вылечатся», и это находит отражение на кривой.

#### ТРАДИЦИОННЫЙ ПОДХОД И НОВЫЕ МОДЕЛИ АНАЛИЗА

Оценка выживаемости при помощи медианы традиционно используется при описании выживаемости больных и признана эталонным тестом на пути к одобрению регуляторными органами.

Как бы то ни было, с развитием методов лечения, которые не только делят кривую выживаемости, но и удлиняют ее, применение медианы становится спорным. В отличие от последней, оценка выживаемости в определенные проме-

жутки времени — более индивидуальный метод, который позволяет не только продемонстрировать неоспоримое преимущество того или иного вида терапии, но и сконцентрировать внимание пациентов и врачей на том выигрыше, которого они добиваются.

По мнению Мэтью Хеллманна соавт., те виды терапии, в которых применение анализа оценки выживаемости в определенные промежутки времени очевидно, можно изучать в проспективных исследованиях, в дизайне которых есть модели, построенные на вероятности излечения. Подобный подход признается наиболее успешным в том случае, когда прогностические факторы ответа не известны, и использование данного метода будет способствовать их поиску.

Для конкретных стадий заболеваний и определенных видов ЗНО требуется разработать модели анализа оценки выживаемости в определенные промежутки времени, а также параметры моделей, изучающих вероятность излечения. Необходимы проведение дополнительных исследований с целью разработки данных моделей для каждой конкретной ситуации, планирование исследований, целью которых будет продление кривой выживаемости, и продолжение работы в направлении конечной цели — излечение больных ЗНО. ●

Источник: Hellmann MD, Kris MG, Rudin CM. JAMA Oncology; published online November 19, 2015.

## НОВОСТИ

# Анализ крови предскажет рецидив при раке молочной железы

Новый маркер, который можно оценить, просто взглянув на клинический анализ крови, демонстрирует свою высокую прогностическую значимость у пациенток с ранними стадиями рака молочной железы.

Рак молочной железы — наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у женщин, однако оно потенциально излечимо при проведении адекватной терапии на ранних стадиях болезни. К сожалению, несмотря на все успехи неoadъювантного и адъювантного лечения, у части больных заболевание в последующем рецидивирует. Для оценки риска рецидива и в какой-то мере решения вопроса о степени агрессивности адъювантной терапии, на данный момент используется множество прогностических критериев: это и возраст пациентки, и молекулярно-генетические характеристики опухоли, и гистологические особенности ее микроокружения. Однако большинство существующих прогностических систем довольно не точны, при этом достаточно дорогостоящи и трудны в использовании.

Сегодня онкология переживает бум нововведений, связанных с использованием иммунных технологий для лечения опухолей. Однако, как оказалось, иммунная реакция организма на наличие опухоли может быть использована и с прогностической целью. Так, было показано, что маркеры системного воспаления (увеличение С-РБ, а также количества цитокинов, лейкоцитов) связаны с худшим прогнозом у пациентов со злокачественными ново-

образованиями (B.L. Pierce, R. Ballard-Barbash, L. Bernstein et al. J Clin Oncol 2009;27:3437–44). В то же время ослабление адаптивного иммунного ответа ведет к прогрессии опухолевого процесса — усиленному ангиогенезу и росту опухоли (S.I. Grivennikov, F.R. Greten, M. Karin Cell 2010;140:883–99).

В ряде работ было продемонстрировано прогностическое значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ), представляющего собой простое соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в клиническом анализе крови, для определения исходов заболевания.

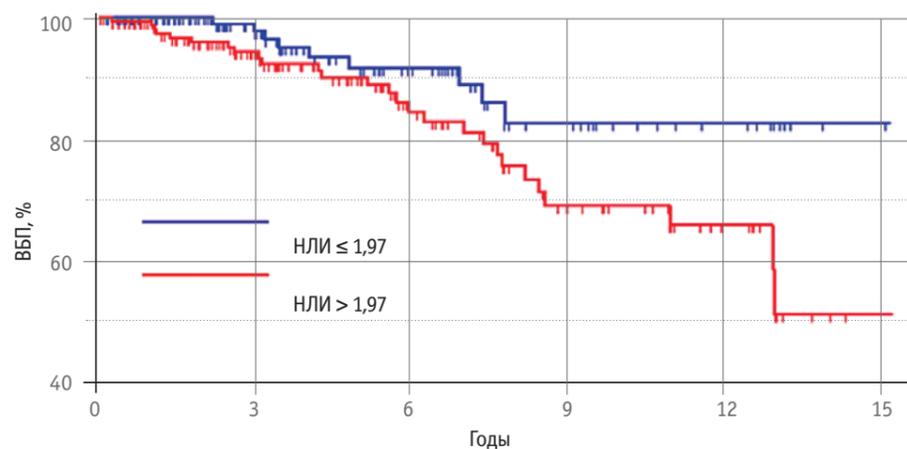
Скорее всего, данный феномен обусловлен тем, что количество нейтрофилов отражает системную воспалительную реакцию, а количество лимфоцитов — адаптивный иммунный ответ на опухолевый процесс.

Неблагоприятное влияние увеличения этого соотношения (то есть преобладание «нейтрофильного» ответа) на отдаленные результаты уже было продемонстрировано при раке почки, легкого и гинекологических злокачественных новообразованиях (A.J. Templeton, M.G. McNamara, B. Šeruga et al. J Natl Cancer Inst 2014; 106:124).

Прогностическая значимость изучаемых характеристик

Прогностические факторы	p
Пременопаузальный статус	0,0049
Размер опухоли (T2)	0,2953
Метастазы в регионарных лимфатических узлах (N1)	0,0167
Гиперэкспрессия HER2/neu	0,2841
НЛИ (>1,97)	0,0133

#### ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С НИЗКИМ И ВЫСОКИМ НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНЫМ ИНДЕКСОМ



В недавно опубликованном исследовании был проведен анализ значения НЛИ для прогноза при раке молочной железы (M. Orditura, G. Galizia, A. Diana et al. ESMO Open 2016). В ретроспективное исследование были включены 300 женщин европеоидной расы с верифицированным диагнозом «рак молочной железы T1-2, N0-1, M0». У пациенток были проанализированы основные прогностически значимые параметры, а также был посчитан НЛИ (диапазон которого составил от 0,21 до 30). В результате исследуемые были разделены на две группы — с высоким (> 1,97) и низким (≤ 1,97) НЛИ. Значимое увеличение индекса наблюдалось у пациенток с увеличением размера опухоли (T2). В общей сложности у 37 пациенток после проведенного лечения было зафиксировано прогрессирование заболевания.

Статистический анализ выявил наиболее выраженное негативное влияние на вероятность дальнейшего прогрессирования заболевания трех параметров: пременопаузальный статус, наличие метастазов в лимфатических узлах, а также высокий НЛИ. В группе пациенток с низким и высоким НЛИ 15-летняя

выживаемость без прогрессирования составила 82,7 и 51,4% соответственно ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты были подтверждены и в ходе последующего многофакторного анализа ( $p = 0,0235$ ). Особое значение НЛИ имел у постменопаузальных женщин, у пациенток без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, а также у пациенток с гиперэкспрессией HER2/neu.

Несмотря на кажущуюся простоту найденной взаимосвязи, исследователи не до конца понимают причины и механизмы описываемого явления. Кроме того, необходимы проспективные исследования, воспроизводящие сопоставимые результаты. Тем не менее полученные в этом исследовании данные согласуются с другими подобными исследованиями, проведенными рядом европейских авторов.

Главный вопрос на данный момент состоит в корректной интерпретации НЛИ, определении его референсных значений, а также нахождении оптимального места этого прогностического маркера в повседневной клинической практике. ●

# Физическая активность снижает риск преждевременной смерти

Согласно данным новейшего исследования Норвежского института спорта (Осло) и Кембриджского университета (Великобритания), ежедневная физическая активность в течение 60 мин может существенно снизить риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Данный вывод был сделан на основании мета-анализа исследований, в которых приняли участие более 1 млн человек. Это не первая работа, в которой подчеркивается негативное влияние гиподинамии. Четыре года назад публикация в журнале The Lancet ознаменовала начало кампании против сидячего образа жизни. В материале подчеркивалось, что пассивный образ жизни ежегодно приводит к преждевременной смерти более 5 млн людей во всем мире, что полностью соответствует статистике летальности, ассоциированной с курением, и в два раза превышает показатели смертности, связанные с ожирением.

Выводы нового исследования призывают общество серьезнее относиться к нехватке физических нагрузок. По словам главного автора мета-анализа доктора Ульфа Экланда, вред от восьмичасовой гиподинамии может снизить или нивелировать всего один час умеренной физической активности в день. Для этого необязательно интенсивно заниматься спортом и посещать тренажерный зал. Достаточно быстро ходить (со скоростью 5,6 км/ч) или неспешно кататься на велосипеде (со скоростью 16 км/ч). Даже непродолжительные периоды физической активности (около 25 мин в день) снижают риск летального исхода, вызванного длительным сидением.

В качестве решения проблемы гиподинамии, к примеру для офисных работников, предлагаются устраивать каждый час 5-минутные перерывы для выполнения элементарной гимнастики, прогулки в обеденный перерыв или использование того же велосипеда в качестве средства передвижения от дома до работы.

Исследователи отмечают, что это первый мета-анализ, в котором было выполнено прямое сравнение риска летального исхода между людьми, ведущими различный уровень пассивного образа жизни. В него вошло 16 исследований с общим участием более 1 млн человек старше 45 лет из США, стран Западной Европы и Австралии.

Третья группа состояла из людей, уделявших физическим нагрузкам 50–65 мин в день. И в группу наибольшей активности вошли участники, отводившие на повседневную физическую деятельность не менее 60–75 мин. Подчеркивается, что в группе участников, наиболее интенсивно занимающихся физической деятельностью, значимого влияния продолжительности гиподинамии на вероятность развития летального исхода выявлено не было.

«Была установлена четкая взаимосвязь между длительным сидячим образом жизни в сочетании с низким уровнем физической деятельности и высоким риском развития летального исхода от любой причины», — комментируют исследователи свою работу.

Для проведения анализа в качестве референтной была выбрана группа участников, наиболее интенсивно занимающихся физической деятельностью (отношение рисков — ОР = 1,0). В группу самого высокого риска вошли участники, которые меньше всего занимались физической деятельностью, даже если они не проводили длительное время сидя. Риск преждевременной смерти в группе участников, которые были наименее физически активными (менее 5 мин в день), но также мало времени проводили сидя (менее 4 ч в день), увеличился на 27%.

Среди тех, кто сидит не менее 8 ч в день и имеет минимальную степень физической нагрузки риск смерти, возростал до 59%. Однако если люди были физически активны не менее 60 мин в день, то риск преждевременной смерти резко падал практически до нуля (ОР = 1,04).

Авторы исследования подчеркивают, что физическая активность имеет большое значение независимо от того, сколько часов в день мы проводим сидя. Однако физиологические и биологические механизмы, лежащие в основе полученных результатов, все еще полностью не изучены. ●



**БОЛЬШЕ ПОДВИЖНОСТИ — МЕНЬШЕ БЕДЫ!** Риск преждевременной смерти от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний снижается на **20–50%**

В зависимости от временных затрат на физическую активность и на сидячий образ жизни были выделены несколько групп сравнений. В группу наименьшей активности вошли участники, тратившие на физическую деятельность менее 5 мин в день, далее шли лица, которые за-

Это позволяет предположить, что высокая физическая активность полностью нивелирует риск летального исхода, спровоцированного длительным сидением. В то же время снижение уровня физической активности повышает риск преждевременной смерти.

## ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ЗА РУБЕЖОМ

для работников здравоохранения

**МЕДИЦИНА СЕГОДНЯ**

- ИНДИВИДУАЛЬНО РАЗРАБОТАННЫЕ КУРСЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ – ОТ СЕСТЕР И ВРАЧЕЙ ДО РУКОВОДИТЕЛЕЙ КЛИНИК И СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКОНОМИКИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
- КУРСЫ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ВЕДУЩИМИ МЕЖДУНАРОДНЫМИ АССОЦИАЦИЯМИ
- СТАЖИРОВКИ НА БАЗЕ МНОГОПРОФИЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ
- УЧАСТИЕ В ПОКАЗАТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ УНИВЕРСИТЕТСКИХ КЛИНИК

**ЗАЯВКУ НА ОБУЧЕНИЕ МОЖНО ОФОРМИТЬ** по телефону: +7 495 419 02 99, по e-mail: info@protiv-raka.ru