



А.Г. Чучалин

Персонализированная терапия, основанная на генотипировании

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

A.G. Chuchalin

Personalized genotyping-based therapy

Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia

Summary

In the post-genome era, clinical medicine is characterized by development of personalized genotyping-based approach to treatment. Clinical studies published in 2013–2014 and approved by FDA (Food and Drug Administration, USA) have been analyzed in this review. These include 8 clinical studies on hematology / oncology, 3 clinical studies on endocrinology, 2 clinical studies on gastroenterology, infection diseases, respiratory diseases, cardiology, gynecology / obstetrics, neurology and novel diagnostic procedures each and one clinical study on psychiatrics.

The analysis demonstrated further development of evidence-based medicine that provided personalized genotyping-based therapy.

Key words: personalized therapy, genotyping, evidence-based medicine, clinical studies.

Резюме

Клиническая медицина постгеномного периода характеризуется развитием персонализированной терапии, в основу которой положен принцип генотипирования. Данный аналитический обзор посвящен клиническим исследованиям 2013 года, которые были одобрены FDA (*Food and Drug Administration* – Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США), и включает 8 клинических исследований в области гематологии / онкологии, 3 – в области эндокринологии, по 2 клинических исследования в области гастроэнтерологии, инфекционных заболеваний, болезней органов дыхания, кардиологии, акушерства / гинекологии, неврологии и новых диагностических процедур и 1 клиническое исследование в области психиатрии. Проведенный анализ свидетельствует о дальнейшем развитии доказательной медицины, касающейся персонализированной терапии, основанной на генотипировании.

Ключевые слова: персонализированная терапия, генотипирование, доказательная медицина, клинические исследования.

Клиническая медицина постгеномного периода характеризуется развитием персонализированной терапии, в основу которой положен принцип генотипирования. В 2013 г. было проведено > 55 международных клинических исследований (КИ), в практическую медицину внедрено 800 клинических рекомендаций, в ведущих медицинских журналах опубликовано > 5 000 статей; медицинская информация удваивается каждые 18 мес. (*B.Doublestein, 2011*).

В данном аналитическом обзоре приводится анализ КИ за 2013 г., которые были одобрены FDA (*Food and Drug Administration* – Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США). В предыдущем году при отборе КИ акцент был сделан на их месте в персонализированной терапии. Анализ КИ проводился в следующих областях: гематология / онкология (8), эндокринология (3), гастроэнтерология (2), инфекционные заболевания (2), болезни органов дыхания (2), кардиология (2), акушерство / гинекология (2), неврология (2), психиатрия (1). В области новых диагностических процедур было проведено 2 КИ.

Онкология / гематология

Область онкологии / гематологии характеризуется значительным ростом числа КИ, основанных на

принципах доказательной медицины. Достижения последних лет оказали существенное влияние на качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями: увеличилась продолжительность их жизни, все реже стал использоваться термин "паллиативная медицина".

Действие нового поколения антинеопластических лекарственных средств (ЛС) направлено на конкретные биологические мишени, с которыми связаны процессы пролиферации, инвазии и метастазирования опухолевого процесса, а также неоангиогенез и апоптоз опухолевых клеток. Такими мишенями является, как правило, экспрессия онкогенов или их рецепторов. Наибольший прогресс достигнут при создании ЛС, действие которых направлено на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), человеческого EGFR, а также факторы роста фибробластов и их рецепторов, гепатоцитов и др. Так, при мутации тирозинкиназы, EGFR применяются *erlotinib*, *afatinib*, *gefetinib*; при мутации RAS – семейство онкогенов, открытых при исследовании саркомы, индуцированной ретровирусом. При экспрессии генов MARK, KRAS, NRAS рекомендуется *erlotinib*, *trametinib*. Мутация KRAS установлена среди курящих в 47 % случаев. В процесс транслокации гена ALK (ген киназы апластической лимфомы)

вовлекается тирозинкиназа, в данном случае, как и при транслокации рецептора тирозинкиназы гена ROS1, назначается *crizotinib*. Мутация гена HER2 связана с рецептором тирозинкиназы — в этом случае рекомендуется *afatinib*, *trastuzumab*. При меланоме прогностическое значение имеет мутация V600, целевым ЛС является *dabrafenib*. В случаях онкологического процесса патогенетическая роль принадлежит экспрессии фактора роста гепатоцитов (MET), а целевыми препаратами являются *erlotinib*, *tivantinib*. При амплификации рецептора фактора роста фибробластов (FGFR1), контролирующего процесс пролиферации клеток, применяются ЛС со свойствами ингибиторов тирозинкиназы. При транслокации гена, кодирующего биологическую активность тирозинкиназы (RET), рекомендуются *vandetanib*, *sorafenib*, *sunitinib*.

Таким образом, в современной стратегии терапии онкологических заболеваний основным критерием является фактор активации тирозинкиназы и последующая мутация EGFR, другая биологическая мишень — ген киназы апластической лимфомы.

На примере немелкоклеточного рака легких прослеживается гетерогенная генетическая картина неопластического процесса. Лечебная программа данной категории больных основана на современных представлениях по персонализированному подходу, критериями которого являются принципы генотипирования. Мутация тирозинкиназы EGFR чаще встречается при немелкоклеточном раке легких у некурящих (преимущественно в женской популяции). Препаратами выбора являются *erlotinib*, *afatinib*, *gefitinib*, в то время как при транслокации гена *ALK* таргетным препаратом является ингибитор тирозинкиназы *crizotinib*. Таким образом, при выборе одного из антинеопластических ЛС (*erlotinib*, *crtuximab*, *trastuzumab*, *afatinib*, *temsirolimus*, *dabrafenib* или *vandetanib*), используемых при терапии рака легких, проводится генотипирование.

Проводилось многоцентровое международное исследование M.L.Wang et al. (2013) по MALT-клеточной лимфоме — агрессивной форме неходжкинской лимфомы [1]. Пациенты, включенные в исследование, предварительно прошли 2 полных курса терапии ингибитором протеасом — *bortezomib*. Прогресс в лечении неходжкинской лимфомы был достигнут с помощью химиоиммунной терапии и последующей трансплантации стволовых клеток. Однако в этой группе больных возникла новая проблема: лечение рефрактерной формы MALT-клеточной лимфомы и ее обострений. Биологической мишенью явилась тирозинкиназа Брутона, с которой связана пролиферация злокачественных В-клеток при данной форме лимфомы.

Ibrutinib (PCI-32765) является селективным ингибитором тирозинкиназы Брутона. Нежелательные реакции (НР) I—II степени тяжести отмечены у небольшого числа больных. Среди НР доминировали общая слабость, тошнота, диарея; реже наблюдались НР IV и V степени тяжести (нейтропения, анемия, геморрагический диатез). Основным результатом те-

рапии явилась выживаемость в течение 18 мес., которая составила 58 % всех пациентов с MALT-лимфомой. В 21 % случаев была достигнута стойкая ремиссия. Особенностью лечения ингибитором тирозинкиназы Брутона явилась фаза увеличения числа лимфоцитов, циркулирующих в периферической крови, что связано, по всей видимости, с миграцией клеток из опухолевой ткани. В исследовании [1] в программу лечения MALT-клеточной лимфомы рекомендуется включить *ibrutinib*.

Хроническая лимфоцитарная лейкемия поражает людей преклонного возраста, при этом активные методы лечения часто не требуются. Однако в ряде случаев течение болезни может приобрести агрессивный характер, что побуждает к поиску эффективных и безопасных методов лечения. Последнее условие имеет большое значение у больных хронической лимфоцитарной лейкемией, т. к. она поражает лиц преклонного возраста, которые, как правило, страдают сопутствующими заболеваниями. В 2010—2012 гг. V.Goede et al. (2014) в 26 странах проводилось многоцентровое (189 центров) КИ ($n = 118$) [2]. Были апробированы 3 режима лечения: хлорамбуцилом, ритуксимабом и обинутузумабом (*obinutuzumab*). Ритуксимаб и обинутузумаб являются моноклональными антителами против CD20-лимфоцитов. Таким образом, в настоящее время выделяют 2 типа антител против CD20. Обинутузумаб является генно-инженерным антителом, этим он отличается от ритуксимаба. Антилейкемическая эффективность как ритуксимаба, так и обинутузумаба обусловлена комплексом антитело-зависимым токсическим эффектом злокачественных клеток. При современной биотехнологической технологии обработки моноклональных антител повышается их эффективность, что и было показано на начальных этапах клинического применения обинутузумаба. При комбинированной терапии с использованием моноклональных антител и химиотерапии улучшилась выживаемость пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом. Чаще всего отмечались НР на инфузионное введение ЛС.

В 2013 г. завершилось большое проспективное рандомизированное исследование, проводившееся в 2009—2011 гг. в 25 странах и 133 центрах у больных ($n = 1\,269$) с метастатической стадией аденокарциномы легких с участием группы российских ученых под руководством профессора В.Горбуновой (L.V.Sequist et al.) [3]. Обсуждалась генетическая гетерогенность больных раком легких. Одним из критериев включения пациентов в КИ явилась мутация EGFR у больных аденокарциномой с метастазами (III—IV), т. е. терминальная стадия рака легких, когда в рутинной практике обычно проводится паллиативная терапия. При использовании *afatinib* блокируется биологический сигнал EGFR, а также рецептора человеческого фактора роста, т. е. его активность распространяется на EGFR/ErbB1, HER2/ERbB2, ErbB4. При стратификации отбирались больные с делецией в 19-м экзоне или с мутацией L858R. *Afatinib* необратимо связывает семейство ErbB, что достигается за счет эффекта ингибиции тирозинкиназы. Эффек-

тивность терапии оценивалась по таким параметрам, как полный или же частичный ответ на проводимое лечение, контроль над течением рака (отсутствие признаков прогрессии рака), выживаемость больных и НР. Группу сравнения составили больные, получавшие лечение цисплатином и перметрекседом. В литературе обсуждаются особенности рака легких в женской популяции. Среди указанной когорты больных, включенных в исследование, женщины составили > 60 %, т. е. у них чаще выявлялась мутация EGFR. В исследовании *L.V.Sequist et al.* (2013) рекомендуется включение *afatinib* в программу лечения пациентов с аденокарциномой легких [3].

Ежегодно в мире регистрируется > 160 тыс. новых случаев меланомы; смертность от метастатической формы меланомы составляет $\approx 48\ 000$. В женской популяции меланома занимает 2-е место после рака молочной железы (РМЖ); по распространенности в мужской популяции меланома уступает только лейкемии. До 2010 г. отсутствовали эффективные методы лечения при метастатических формах меланомы. Ситуация стала меняться с внедрением в лечебные программы больных меланомой интерфероновой (IFN) группы ЛС; *ipilimumab* — моноклональные антитела с цитотоксическим эффектом действия Т-лимфоцитов, ассоциированных с антигеном 4 (CTLA-4); *vemurafenib* — селективный ингибитор протеинкиназы серинтреонина (BRAF). В 2012–2014 гг. было проведено 2 КИ (*K.T.Flaherty et al.*) с применением ингибитора MEK при мутации протеинкиназы серинтреонина [4, 5]. Мутация протеинкиназы оказывает влияние на MAP-киназу, что было установлено у $\approx 50\ %$ больных с метастатической стадией меланомы. Наиболее частой мутацией BRAF были V600E, V600K. Фосфорлитическая активность BRAF и активность MEK-протеиназы играют ключевую роль в пролиферации злокачественных клеток при меланоме. Селективными ингибиторами MEK и BRAF стимулируется процесс ингибиции пролиферации и индуцируется смерть злокачественных клеток. В исследовании *K.T.Flaherty et al.* (2012) проведена апробация (III фаза КИ) применения *trametinib* у больных с метастатической формой меланомы [4, 5]. Критерием включения явилась меланома и метастазы, а также мутация BRAF в положении V600E или V600K. *Trametinib* является селективным ингибитором MEK1 и MEK2. По результатам предварительных исследований установлено, что при использовании *trametinib* ингибируется рост меланомы, что приводит к регрессии опухоли или ее стабилизации. Исследование ($n = 1\ 022$) проводилось в 2010–2011 гг.; скрининг коснулся пациентов с меланомой, но большинство из них были отсеяны, т. к. у них был установлен факт мутации BRAF в положение V600E или V600K. Согласно протоколу, в исследование были включены только 322 пациента. Смертность составила 35 (16 %) человек. В данное КИ были отобраны больные меланомой III и IV стадии, среди которых удалось добиться определенного прогресса выживаемости. Классифицировались НР преимущественно 1-й

группы, представленные в основном кожными реакциями.

K.T.Flaherty et al. проведено КИ с участием пациентов с метастатической формой меланомы ($n = 247$), которая была резистентна к селективным ингибиторам BRAF-киназы, ассоциированной с реактивацией митогенактивирующей протеинкиназы (MAPK), получавших комбинированную терапию *dabrafenib* и *trametinib* [4, 5]. При проведении данной терапии блокируется сигнальный путь, идущий через MAPK, и снижается пролиферирующая активность BRAF при мутации в положении V600E или V600K. В результате преодолевается резистентность злокачественных клеток меланомы к предшествующей терапии.

РМЖ остается наиболее распространенной формой злокачественного новообразования в женской популяции. В США ежегодно выявляется > 200 тыс. новых больных с инвазивной стадией РМЖ (доля мужчин составила 1 %); смертность в 2013 г. составила 40 тыс. человек. С позиций генотипирования РМЖ является гетерогенной группой новообразований. Прогноз наиболее неблагоприятен при амплификации рецептора-2 человеческого эпидермального фактора роста (ErbB2). Данный генотип встречается у $\approx 20\ %$ больных РМЖ, и как указывалось, у этой категории пациентов отмечается наиболее короткая продолжительность жизни. В многоцентровом исследовании апробировался *trastuzumab emtansine* (T-DM1), который относится к группе моноклональных антител (*S.Verma et al.*) [6]. Антитела конъюгированы, что позволяет им корпорироваться с ErbB2. Таргетные противоопухолевые свойства T-DM1 достигаются за счет цитотоксического эффекта злокачественных клеток, находящихся в микротрубочках; здоровые клетки цитотоксическому действию не подвергаются.

В исследовании *S.Verma et al.* (2012) обобщены результаты международных КИ по апробации T-DM1 у больных РМЖ [6]. Генетическим маркером был позитивный тест на HER2; в исследовании приняли участие пациентки ($n = 991$) с метастатической формой РМЖ. Больные группы сравнения получали *lapatinib* (ингибитор EGFR) и *capecitabin*. T-DM1 охарактеризовано как ЛС с минимальным токсическим эффектом. В данном исследовании продемонстрированы существенные преимущества терапии T-DM1 у больных РМЖ, которые ранее лечились *taxan* и *trastuzumab*.

Определенный успех достигнут в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов при РМЖ. По результатам многоцентрового исследования *A.M.Wallace et al.* (2013) с применением радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc (*tilmanocept*) продемонстрировано существенное повышение выявляемости метастатического поражения лимфатических узлов. Сообщается о значительном повышении эффективности диссекции лимфатических узлов (особенно в аксиллярной области) [7]. РФП был использован как на этапе подготовки к операции, так и интраоперационно.

РФП применялся также при лечении рака предстательной железы с метастазами в костную систему. В результате международного многоцентрового исследования ($n = 809$) *C.Parker et al.* (2013) по применению радиум-223 дихлорида (излучатель α -частиц) продемонстрирована эффективность радиум-223 дихлорида в борьбе с костными метастазами [8]. РФП вводился внутривенно с интервалом в 4 нед. в дозе 50 kBq на 1 кг массы тела. В группе больных, которым проводилось лечение РФП, продемонстрированы более высокие показатели выживаемости по сравнению с обычной терапией. Гематологические и негематологические НР отмечены в 5 % случаев, ни одно из них не классифицировалось как тяжелое. В настоящее время проводится КИ комбинированной терапии РФП (досетаксел) у пациентов с резистентной формой рака предстательной железы после проведенной кастрации [9].

Опубликованы данные многоцентрового открытого рандомизированного КИ *G.P.Richardson et al.* (2014) II фазы при множественной миеломной болезни [10]. Оценивались эффективность и безопасность применения препарата *potamidomid* в режиме монотерапии и в комбинации с низкими дозами дексаметазона. Пациентам с множественной миеломной болезнью до включения в КИ проводилась терапия с использованием препаратов *bortezomib* (ингибитор протеасом) или *lenalomid* (ингибитор ангиогенеза). Одним из критериев включения в КИ была резистентность к препарату *lenalomid* и нарастающее число обострений (повышение концентрации парапротеина как в крови, так и в моче). При этом отмечалась неэффективность терапии *lenalomid*. К новому поколению ЛС относится *potamidomid*, механизм действия которого связан с антиангиогенезом и иммуномодулирующим эффектом (снижается продукция провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-12); его антипролиферативная и антимиеломная активность синергетически дополняется небольшими дозами дексаметазона. Исследование проводилось в 18 гематологических центрах США и Канады. Основным результатом данного КИ явилось значительное удлинение периода ремиссии (с 6 до 10 мес.). При субанализе природы резистентности к *lenalomid* в 2 группах, в каждую из которых были включены по 96 больных, выявлены цитогенетические изменения *del(17p13)* или *t(4p16/14q32)*, с которыми связан высокий риск развития резистентности к антинеопластическим ЛС. У некоторых больных была выявлена глубокая нейтропения, что потребовало отмены проводимой терапии. Наихудший прогноз (наиболее короткий период выживаемости) отмечался у пациентов с цитогенетическими изменениями *17p13* и *4p16*. *Potamidomid* после терапии *lenalomid* является существенным шагом в лечении множественной миеломы, рефрактерной к антинеопластической терапии.

Эндокринология / метаболизм

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД2)

входит в группу хронических неинфекционных заболеваний. Высокое социальное бремя болезни обусловлено высоким уровнем распространения СД в современном обществе. Согласно научным прогнозам, основанным на эпидемиологических данных, ожидается дальнейший рост заболеваемости.

В последние годы внимание диabetологов приковано к исследованию эффективности и безопасности нового поколения антигипергликемических ЛС. Особое место занимает группа ингибиторов дипептидилпептидазы-4. В последние 4 года проведено несколько КИ с алоглиптином (ингибитор дипептидилпептидазы-4), эффективность и безопасность которого оценивалась в группе больных СД2. Алоглиптин назначался в качестве монотерапии, его эффективность сравнивалась с плацебо (*R.A.DeFronzo et al.*, 2008) [11]. По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показано, что при использовании алоглиптина контролируется гликемический профиль; гипогликемические реакции встретились только у 1,5 % пациентов; также отмечен положительный эффект в гомеостазе β -клеток, что проявилось в улучшении функции поджелудочной железы. Подобный эффект описан и при приеме других ингибиторов дипептидилпептидазы-4. В работе *M.A.Nauck et al.* (2008) показано, что при СД2 в случае резистентности к препарату 1-й линии — метформину при назначении алоглиптина улучшается гликемический профиль [12]. Основная гипотеза эффективного действия ингибиторов дипептидилпептидазы-4 исходит из того, что при назначении происходит деградация глюкагонподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиотропного пептида; с их помощью стимулируется пролиферация β -клеток и ингибируется процесс их апоптоза. По результатам данного исследования отмечено улучшение контроля гипергликемии и нормализация показателей гликированного гемоглобина. У больных также снижалась масса тела.

R.A.DeFronzo et al. (2012) проводилась тройная терапия: метформин, алоглиптин и пиоглитазон (последние 2 препарата являлись аддитивной терапией) [13]. Подобная комбинация обусловлена разными механизмами действия перечисленных антигипергликемических ЛС. Препаратом 1-й линии является метформин; при применении алоглиптина улучшается гомеостаз β -клеток, в то время как при терапии пиоглитазоном (производное тиазолидине-диона) повышается чувствительность периферических тканей к инсулину. Сделан вывод о патогенетическом обосновании тройной терапии при СД2. При длительной тройной терапии сохраняется удовлетворительный контроль над гипергликемией.

В 2013 г. закончилось рандомизированное двойное слепое параллельное в 4 группах исследование канаглифлоцина (*canagliflozin*) в сравнении с другими антигипергликемическими ЛС (*F.J.Lavalle-Gonzalez et al.*) [14]. Канаглифлоцин является ингибитором котранспорта натрия и глюкозы в нефроне; за счет осмодиуреза увеличивается количество глюко-

зы, которое выводится с мочой. Эффект действия канаглифлоцина проявляется в контроле над уровнем сахара в крови, снижении процента гликозилированного гемоглобина. У больных СД, получавших канаглифлоцин, отмечено снижение массы тела за счет снижения калорийности пищи. В случае снижения эффективности метформина контроль над гипергликемией вновь устанавливался с назначением канаглифлоцина.

К метаболическим заболеваниям относятся семейные гомозиготные формы гиперхолестеринемии. В 2013 г. было закончено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое КИ действия *tipomersen sodium* — препарата II поколения класса олигонуклеотидов; продемонстрированы его антиатерогенные свойства; показано, что через процесс экспрессии гена ингибируется синтез аполипопротеина B100.

Среди новых диагностических методов особое внимание было привлечено к исследованию отложения амилоидных частиц в тканях головного мозга, что рассматривается в качестве морфологического критерия в диагностике болезни Альцгеймера. *C.Buckley et al.* (2013) продемонстрирована хорошая корреляционная зависимость между данными морфометрии мозговой ткани (материал аутопсии) и результатами прижизненной диагностики амилоидных отложений, которые выявлялись с помощью позитрон-эмиссионной компьютерной томографии [18]. Диагностическим препаратом являлся *flutemetamol F18 (vizamyl)*, который вводился в дозе 370 мегабеккерель.

В детской практике прошел апробацию *dotarem (gadoterate meglumine)* — контрастное вещество, которое разрешено применять при проведении ядерного магнитно-резонансного исследования головного и спинного мозга у детей.

Гастроэнтерология, гепатология

Хронический гепатит С относится к числу актуальных проблем внутренней медицины. В 2013 г. были приняты новые клинические рекомендации по диагностике и лечению больных гепатитом С. Стандартным методом лечения является назначение пег-IFN- $\alpha 2a$. Однако лечение пег-IFN сопровождается такими НР, как общая слабость, гриппоподобные проявления, нейтропения, депрессия, что часто заставляет приостанавливать лечение. В последние годы ведется активный поиск нового поколения ЛС, способных активно действовать на процесс элиминации вируса из организма человека. Такими препаратами явились ингибиторы протеаз *telaprevir* и *boceprevir*. Однако терапевтический эффект достигался не у всех больных, что и стало причиной их ограниченного применения в клинической практике. Новым поколением противовирусных препаратов является *sofosbuvir* (GS-7977), обладающий свойствами прямого ингибитора нуклеотидной полимеразы; разработана форма препарата для приема внутрь. Нуклеотидный аналог в гепатоцитах трансформируется в активную форму нуклеозид-3-фосфатазы, которая, в свою очередь, оказывает ингиби-

рующее действие на РНК вируса и его репликацию. *Sofosbuvir* характеризуется высокой активностью против специфической для вируса гепатита С полимеразы NS5B. Эффект его противовирусной активности не зависит от генотипа. Таким образом, *sofosbuvir*, обладая прямым противовирусным действием, является пролекарством, которое конвертируется в фармакологически активную форму в процессе внутриклеточного метаболизма.

E.J.Gane et al. (2014) проведено открытое исследование в 8 группах больных хроническим гепатитом С [15]. Элиминация вируса при терапии *sofosbuvir* наступала достаточно быстро, особый эффект был достигнут при комбинации с рибавирином. НР были минимальными (существенное преимущество перед IFN). Таким образом, во II фазе КИ продемонстрирована высокая эффективность и безопасность *sofosbuvir* при лечении хронического гепатита С. В последующих исследованиях показано, что *sofosbuvir* эффективен также при II и III генотипах вируса гепатита С. При этих генотипах часто наблюдается резистентность к препаратам группы IFN.

В клинические рекомендации по лечению хронического гепатита С включен также препарат группы ингибиторов протеаз *simeprevir*, обладающий прямым противовирусным действием.

Инфекционные заболевания

В 2013 г. были приняты новые клинические рекомендации по лечению больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) 1-го типа. Начальная терапия ВИЧ включает 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы, 3-м агентом является ингибитор ненуклеозидной обратной транскриптазы (*efavirenz*). В последние годы привлекают внимание ингибиторы интегразы, представителем которой является *dolutegravir* (в 1 таблетке содержится *dolutegravir* в комбинации с *abacavir-lamavudin*). *L.S.Walmsley et al.* (2014) проведено рандомизированное двойное слепое исследование III фазы комбинированной терапии [16]. Эффективность данного режима сравнивалась с комбинацией *efavirenz-tenovir DE-emtricitabin*. Основным критерием включения в исследование была вирусная нагрузка, превышающая 1 000 копий в 1 мл; эффективность оценивалась по снижению числа копий до 50 в 1 мл. У препарата *dolutegravir* в комбинации с *abacavir-lamavudin* установлен лучший профиль безопасности и эффективности по сравнению с *efavirenz-tenovir DE-emtricitabin*. В настоящее время продолжаются исследования действия препарата *dolutegravir*. В клиническую группу включены больные с глубоким иммунодефицитом (число CD4 < 200 в 1 мм³).

В клиническую практику в 2013 г. вошел новый антигрибковый препарат — *luliconazole (luzu)*. Механизм его действия основан на ингибировании синтеза эргостерола, что достигается через деметилазу. Антифунгальный препарат активен в отношении *trichophyton rubrum*, *epidermophyton floccosum*, применяется как топический противогрибковый препарат.

Пульмонология

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к социально значимым заболеваниям. Согласно стратегии ВОЗ, ХОБЛ включена в группу хронических неинфекционных заболеваний, в которую входят также СД2, сердечно-сосудистые заболевания и рак. В России ХОБЛ страдают ≈ 10 млн человек. В последние годы проводится активный поиск новых ЛС, способных предотвратить обострение заболевания и его прогрессирование. J.F. Donohue et al. (2013) проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ($n = 1\,532$) комбинированного препарата, состоящего из длительно действующих антагониста мускариновых рецепторов и агониста β_2 -рецепторов [17]. Комбинация данного ЛС основана на роли М3-мускариновых рецепторов, локализованных в гладких мышцах дыхательных путей, а также патогенетической роли β_2 -рецепторов при бронхоспазме. Таким образом, *umeclidinium* / *vilanterol* 62,5 / 25,0 мкг отвечают требованиям селективного пролонгированного (прием 1 раз в сутки) антагонистического действия на М3- и агонистического — на β_2 -рецепторы. Пациенты группы сравнения получали плацебо. В данном исследовании, продолжавшемся в течение 24 нед., была продемонстрирована значительная эффективность комбинированной терапии при сравнении с группой плацебо и монотерапии, когда больные ХОБЛ получали 1 препарат — *umeclidinium* или *vilanterol*. Комбинированные препараты включены в современные клинические рекомендации по ХОБЛ. В рандомизированном исследовании ($n = 1\,030$) E.M. Kerwin et al. (2013) проведена апробация комбинированного препарата, в состав которого входит *fluticasone furoate* / *vilanterol* 100 / 25 мг; у больных группы исследования отмечена средняя и тяжелая степень ХОБЛ [18]. В этом исследовании принимали участие пульмонологи из России. Комбинированный препарат назначался 2 раза в день. По результатам исследования отмечено улучшение показателей функции внешнего дыхания, а также снижение частоты и тяжести обострения ХОБЛ.

Таким образом, в течение 2013 г. была сформирована новая парадигма лечения больных ХОБЛ, основанная на применении комбинированных ЛС. В 1 случае эта комбинация была представлена антагонистом М3-рецепторов, в другом — агонистом β_2 -рецептора; в комбинированный препарат были включены ингаляционный глюкокортикостероид и пролонгированный β_2 -агонист. Все представленные препараты относятся к группе пролонгированных ЛС.

Кардиология

Легочная гипертензия изучается на стыке пульмонологии и кардиологии. Пациенты с легочной гипертензией представляют собой гетерогенную группу; легочная гипертензия может быть как первичной, идиопатической, так и вторичной, но всегда рассматривается как прогностически неблагоприятное

состояние. При прогрессирующем повышении сопротивления в легочных сосудах развивается легочное сердце, что в свою очередь приводит к сердечной недостаточности, аритмиям и может стать причиной внезапной смерти. Течение легочной гипертензии существенно модифицировано при современных подходах к лечению. Наибольшее значение придается применению антагонистов эндотелиновых рецепторов, простаглицлину и его аналогам, а также ингибиторам 5-фосфодиэстеразы. В 2013 г. завершилось многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование препарата *macitentan* (T. Pulido et al.), являющегося модифицированным бозентаном и рассматриваемого в качестве двойного антагониста эндотелиновых рецепторов [19]. В исследование были включены пациенты с идиопатической или наследственной формой легочной гипертензии, а также лица, у которых легочная гипертензия возникла на фоне заболевания соединительной ткани (склеродермия и т. п.). Установлено, что при терапии *macitentan* значительно улучшалось качество жизни пациентов с легочной гипертензией; в группе больных, получавших *macitentan*, отсутствовали летальные исходы.

Отдельно рассматривается легочная гипертензия, которая развилась после эмболии в систему легочной артерии. В 2014 г. было закончено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 89 центрах 26 стран. Критерием включения в исследование (H.-A. Ghofrani et al., 2014) была легочная гипертензия у неоперабельного пациента с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) [20]. Новая группа ЛС для лечения легочной гипертензии, возникшей после ТЭЛА, представлена препаратом *riociguat* (*adempas*) — растворимой формой гуанилатциклазы. Основным патогенетическим звеном его действия является стимуляция продукции оксида азота, а также повышение чувствительности тканей к эндогенной продукции оксида азота. НР (синкопальные состояния, аритмии и периферические отеки) отмечались в основном у пациентов с декомпенсированным легочным сердцем. В результате терапии у больных с хронической посттромбоэмболической легочной гипертензией значительно повышалась толерантность к физической нагрузке, снижались концентрация NT-proBNP и сопротивление сосудов малого круга кровообращения.

Акушерство и гинекология

В опубликованных Клинических рекомендациях по профилактике остеопороза (2013) у женщин в период менопаузы показано применение селективного модулятора эстрогенных рецепторов *duavee*. Назначается он также при вазомоторных реакциях со стороны урогенитальной сферы у женщин. Следует подчеркнуть достаточно высокий уровень доказательств применения данного препарата при профилактике и лечении остеопороза в климактерическом периоде у женщин.

При использовании еще одного селективного модулятора эстрогенных рецепторов — *osphena* — модулируется эффект эстрогенов в зависимости от вида ткани, блокируется их биологический эффект в эндометрии, оказывая влияние на диспареунию.

Неврология

Эпилепсия относится к числу сложных проблем как в трактовке заболевания, так и успешном контроле над ее течением. Актуальность проблемы обусловлена высоким (> 20 %) показателем плохого медикаментозного контроля над течением эпилепсии; проблема усугубляется еще и тем, что у > 25 % больных при приеме противоэpileптических ЛС отмечаются серьезные НР. *Eslicarbazepine acetate (ESL)* относится к новому классу противоэpileптических препаратов, оказывающих выраженное противосудорожное действие. Механизм действия *ESL* до конца не установлен; основная гипотеза фармакологического действия основана на его способности блокировки натриевых каналов. *C.Elger et al.* (2009) проведена многоцентровая апробация применения *ESL* у больных, рефрактерных к терапии противоэpileптическими ЛС нескольких классов [21]. В данном исследовании проводилось титрование дозы *ESL* (400, 800, 1 200 мг в сутки). Эффективными оказались 2 последние. НР были зарегистрированы в небольшом числе случаев и проявились головной болью и двоением зрения. *ESL* сравнивался с такими противоэpileптическими препаратами, как карбамазепин, ламотригин и вальпроевая кислота и по своей противосудорожной активности оказался более эффективным, значительно превосходя указанные препараты также и по минимизации НР.

Рассеянный склероз является хроническим демиелинизирующим нейродегенеративным заболеванием, при котором поражается центральная нервная система; обычным методом лечения этой категории больных является длительное введение β -IFN, а также глатирамера ацетата. Основным патогенетическим звеном рассеянного склероза является воспалительный процесс при активном окислительном стрессе. Новое поколение ЛС, к которым принадлежит *dimethyl fumarate (tecfidera)*, оказывает противовоспалительное действие. Действие препарата основано на активации ядерного фактора Nrf2, при этом снижается потенциал окислительного стресса. *R.J.Fox et al.* (2014) проведено рандомизированное многоцентровое двойное слепое исследование III фазы ($n = 1\,430$) в 200 клинических центрах 28 стран [22]. Эффект клинического действия препарата *tecfidera* оценивался по профилактике обострения заболевания и купированию тяжелых форм проявления рассеянного склероза. Среди НР отмечались покраснение кожных покровов, диарея, инфекционные заболевания дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Установлено, что при терапии *tecfidera* обеспечивается значительный прогресс в контроле над течением рассеянного склероза (*R.Gold et al.*) [23].

Заключение

Анализ КИ последних 2 лет свидетельствует о дальнейшем развитии принципов доказательной медицины. Если 20 лет тому назад врачевным сообществом широко дискутировались принципы доказательной медицины и большое внимание уделялось разработке клинических рекомендаций, то современный уровень медицинских знаний позволил подойти к персонализированной терапии, основанной на генотипировании.

Литература / References

1. Wang M.L., Rule S., Martin P. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N. Engl. J. Med. 2013; 369 (6): 507–516.
2. Goede V., Fisher K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N. Engl. J. Med. 2014; 370 (12): 1101–1110.
3. Sequist L.V., Chih-Hsin Yang J., O'Byrne K. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J. Clin. Oncol. 2013; 31 (27): 3327–3334.
4. Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A. et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutation. N. Engl. J. Med. 2012; 367 (18): 1694–1703.
5. Flaherty K.T., Robert C., Hersey P. et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N. Engl. J. Med. 2012; 367 (2): 107–114.
6. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER-2-positive advanced breast cancer. N. Engl. J. Med. 2012; 367 (19): 1783–1791.
7. Wallace A.M., Han L.K., Povoski S.P. et al. Comparative evaluation of [(99m)tc]tilmanocept for sentinel lymph node mapping in breast cancer patients: results of two phase 3 trials. Ann. Surg. Oncol. 2013; 20 (8): 2590–2599.
8. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2013; 369 (3): 213–223.
9. ClinicalTrials.gov.number, NCT01106352.
10. Richardson P.G., Siegel D.S., Vij R. et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014; 123: 18–26.
11. DeFronzo R.A., Burant C.F., Fleck P. et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97 (5): 1615–1622.
12. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled study. J. Clin. Pract. 2009; 63 (1): 46–55.
13. DeFronzo R.A., Fleck P., Wilson C. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control. Diabet. Care. 2008; 31 (12): 2315–2317.
14. Lavalle-Gonzalez F.J., Januszewicz A., Davidson J. et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. Diabetologia. 2013; 56 (12): 2582–2592.

15. *Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H. et al.* Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 2014; 368: 34–44.
16. *Walmsley S.L., Antela A., Clumeck N. et al.* Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (19): 1807–1818.
17. *Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S. et al.* Efficacy and safety of once-daily umeclidinium / vilanterol 42,5 / 25 mcg in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1538–1546.
18. *Kerwin E.M., Scott-Wilson C., Sanford L. et al.* A randomized trial of fluticasone / furoate / vilanterol (50 / 25 mcg; 100 / 25 mcg) on lung function in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107: 560–569.
19. *Pulido T., Adzerkho I., Channick R.N. et al.* Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 809–818.
20. *Ghofrani H.-A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al.* Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 319–329.
21. *Elger C., Halasz P., Maia J. et al.* Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial – onset seizures. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia.* 2009; 50 (3): 453–464.
22. *Fox R.J., Miller D.H., Phillips T. et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (12): 1087–1097.
23. *Gold R., Kappos L., Arnold D.L. et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (12): 1098–1107.

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., академик РАН, директор
ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64;
e-mail: chuchalin@inbox.ru

Поступила 26.08.14
© Чучалин А.Г., 2014
УДК 615:575.1