

6. Скворцова В.И. Нейропротективная стратегия ишемического инсульта // *Врач.* – 2004; 6: 26–32.

7. Федин А.И., Румянцова С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения / М.: Интермедика, 2002; 256 с.

8. Andrieu S., Ousset P., Coley N. et al. GuidAge study GROUP // *Curr. Alzheimer. Res.* – 2008; 5 (4): 406–15.

9. Bridi R., Crossetti F., Steffen V. et al. The antioxidant activity of standardized extract of Ginkgo biloba (EGb 761) in rats // *Phytother. Res.* – 2001; 15: 449–51.

10. Chui et al. Clinical Criteria for the Diagnosis of Vascular Dementia: A Multicenter Study of Comparability and Interrater Reliability // *Arch. Neurol.* – 2000; 57: 191–6.

11. DeKosky S., Fitzpatrick A., Ives D. The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: Design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extracts in prevention of dementia // *Contempor. Clin. Trials.* – 2006; 27: 238–53.

12. Gupta C. Phospholipids in disease. In : *Phospholipids Handbook*. G. Cevc, ed. Marcel Dekker. – 1993; p. 895–905.

13. Huquet F., Drieu K., Piriou K. Decreased cerebral 5-HT 1a receptors during aging: reversal by Ginkgo biloba extract (EGb 761) // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1994; 46: 316–8.

14. Kristofikova Z., Benesova O., Tejkalova H. Changes of high-affinity choline uptake in the hippocampus of old rats after long-term administration of two nootropic drugs (Tacrine and Ginkgo biloba extract) // *Dementia.* – 1992; 3: 304–7.

15. LeBars P., Katz M., Berman N. et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia // *JAMA.* – 1997; 278: 1327–32.

16. Mairs I., Marocci L., Droy-Lefaix M. et al. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract Egb 761 // *Biochem. Pharmacol.* – 1995; 49: 1649–55.

17. Pardon M., Joubert C., Perz-Diaz F. et al. In vivo regulation of cerebral monoamine oxidase activity in senescent controls and chronically stressed mice by long-term treatment with Ginkgo biloba extract (EGb 761) // *Mech. Ageing Dev.* – 2000; 113: 157–68.

18. Roman G., Tatemichi T., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia-diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *J. Neurol.* – 1993; 43: 250–60.

19. Stoll S., Scheuer K., Pohl O. et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse // *Pharmacopsych.* – 1996; 29: 144–9.

20. Sun B., Hu Y., Yuan H. et al. Extract of Ginkgo biloba promotes the expression of VEGF followed subarachnoid hemorrhage in rats // *Int. J. Neurosci.* – 2009; 119: 995–1005.

21. Tchanchou F., Xu Y., Wu Y. et al. Egb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease // *FASEB J.* – 2007; 21: 2400–8.

22. Timiras P. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. N.Y. CRC Press. – 2003; 384 p.

23. Vellas B., Andrieu S., Ousset P. Methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of Egb 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint // *Neurology.* – 2006; 67 (9): 6–11.

24. Williams B., Watanabe C., Schultz P. Age-related effects of Ginkgo biloba extract on synaptic plasticity and excitability // *Neurobiol. Aging.* – 2004; 25 (7): 955–62.

25. Yao Z., Han Z., Drieu K. et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761) inhibits beta-amyloid production by lowering free cholesterol levels // *Nutr. Biochem.* – 2004; 15 (12): 749–56.

#### EFFICACY OF TANAKAN IN THE TREATMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

Professor E. Solovyeva, MD; Professor A. Karneyev, MD  
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

*The paper discusses the clinical aspects of the impact of chronic brain ischemia on cerebral cortical structures to develop impairments in higher nervous activity and cognitive (gnostic) functions. It gives the results of using Tanakan® to treat cognitive impairments in patients with chronic brain ischemia.*

**Key words:** chronic brain ischemia, cognitive impairments, neuroprotectors, antioxidants.

## ОПРЕДЕЛЕНА ЛИ ОКОНЧАТЕЛЬНО ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗА КАПЕЦИТАБИНА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

О. Иванова, кандидат медицинских наук,  
Е. Жильцова, кандидат медицинских наук,  
П. Криворотько, кандидат медицинских наук,  
В. Иванов, кандидат медицинских наук,  
Н. Бараш, кандидат медицинских наук  
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург  
E-mail: veronika-1306@mail.ru

*Представлены данные исследований по подбору оптимальной дозы капецитабина при лечении диссеминированного рака молочной железы. Предположительно определена оптимальная доза капецитабина: 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, применяемая для длительного лечения.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, капецитабин, оптимальная доза.

Существует широкий спектр средств для лечения рака молочной железы (РМЖ), и он продолжает увеличиваться, что способствует улучшению результатов лечения. Между тем в ряде случаев остается неясно, какая доза является оптимальной и позволяет получить максимальный результат, насколько целесообразно увеличение лечебной дозы в случае появления побочного действия препарата.

С помощью ряда рандомизированных исследований (III фаза клинических испытаний) показано, что применение паклитаксела 1 раз в неделю имеет преимущества по сравнению с введением 1 раз в 3 нед [1]. Для улучшения переносимости и достижения максимально допустимой дозы разработаны менее токсичные растворители для паклитаксела. С этой целью использованы наночастицы связанного альбумина и макромолекулярные конъюгаты (паклитаксел poliglumex) [2]. Аналогичную задачу решают пегилированные и (или) липосомальные антрациклины.

Можно ли считать, что оптимальная доза капецитабина (Кселода) для применения в монотерапии диссеминированного РМЖ определена окончательно? Зарегистрированная доза Кселода в монорежиме 1250 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 2 раза в день с 1-го по 14-й день с последующим интервалом 7 дней (продолжительность цикла 21 день) определена как классическая у пациентов с различными солидными опухолями [3]. Ограничение дозы было связано с такими побочными действиями, как ладонно-подошвенный синдром и диарея.

С накоплением опыта в применении капецитабина [4–12] было отмечено, что у 27–50% больных требуется 25% снижение зарегистрированной начальной дозы [5–7, 13], причем в ряде случаев дозу было необходимо снизить у 65% пациентов [9]. Медиана времени снижения дозы, как правило, составляла <2 мес [5, 7].

Этот относительно высокий уровень модифицированной дозы позволил предположить, что более низкая стартовая

доза Кселоды может улучшить переносимость и, следовательно, позволит пациентам продолжить лечение и сохранять контроль заболевания несколько дольше. Убедительным свидетельством высокой эффективности более низких стартовых доз капецитабина служат результаты рандомизированного исследования III фазы I-й линии химиотерапии больных с диссеминированным РМЖ. Исследование проводилось в Австралии и Новой Зеландии [18] и продемонстрировало значительный рост выживаемости при монотерапии капецитабином по сравнению с классической схемой CMF.

Начальная доза Кселоды в I-й группе составляла 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 14-й день при цикле 21 день, во 2-й группе пациенты получали капецитабин в дозе 650 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 21-й день, т.е. непрерывно. Дозы капецитабина суммарно в обеих группах были практически идентичными, однако предполагалось, что более метрономный график улучшит переносимость. Медиана общей выживаемости составила 22 мес при приеме Кселоды (причем суточная доза не влияла на нее), а при использовании схемы CMF — 18 мес. Такие различия в выживаемости исследователи связывают с более длительным приемом капецитабина. Более 6 мес продолжали лечение 40–41% пациентов I и 2-й групп соответственно, по сравнению с 22% пациентов, получавших схему CMF. Лечение капецитабином продолжают в течение 1 года 17–19% пациентов, схему CMF — 5%.

Различий в эффективности лечения больных I и 2-й групп, получавших капецитабин, не наблюдалось; это свидетельствует о том, что у ряда больных может быть приемлем и оправдан непрерывный прием. Однако остается неясно, какая именно стартовая доза по эффективности схожа с классической стартовой дозой. Исследования в различных клиниках мира с 2000 по 2009 г. дают основание косвенно полагать, что низкая доза характеризуется лучшей переносимостью без ущерба для эффективности.

Результаты ретроспективного анализа данных, полученных у 321 больного в 4 исследованиях II фазы монотерапии Кселоды (об одном из них мы упоминали выше) также показали, что уменьшение дозы для уменьшения токсичности не снижает эффективности препарата [22]. Анализ безопасности лечения показал, что снижение дозы капецитабина до 75% от исходной, как правило, позволяет избежать клинически значимого повторения токсического действия капецитабина, таким образом позволяя увеличить длительность лечения, не снижая его эффективность.

Исследователи из США [15] проанализировали данные больных, получавших монотерапию Кселодой в MD Anderson Cancer Center, чтобы определить, может ли низкая начальная доза препарата применяться для лучшей переносимости без ущерба для эффективности. Больные, получавшие капецитабин вне клинических испытаний, были разделены на 3 подгруппы в соответствии с дозой: по 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день — 49 больных, по 1125 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день — 15 больных, <1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день — 41 больная.

Медиана времени до прогрессирования составила соответственно 2,8; 4,6 и 3,5 мес. Ладонно-подошвенный синдром и диарея были наиболее выраженными при дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день. На основе ретроспективных данных исследователями был рекомендован прием капецитабина в монорегиме по 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день.

В другом ретроспективном анализе 226 больных получали I-ю линию терапии капецитабином в монорегиме [20]. Стартовая доза Кселоды была более 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день у 32 % больных (средний возраст 61,5 года), при этом дли-

тельность лечения составила 9,2 мес, а у 24% больных при стартовой дозе <1000 мг/м<sup>2</sup> (средний возраст — 75,8 года) — 8,6 мес. В данном анализе начальная доза капецитабина была выбрана врачом на основе его опыта, возраста больных и сопутствующих заболеваний. Следовательно, были различия в особенностях опухоли и статуса больных, включенных в анализ. Однако однофакторный анализ не выявил значительного влияния предварительного адъювантного лечения (химиотерапия и гормонотерапия), а также начальной дозы капецитабина на эффективность лечения. И все-таки для более достоверной оценки доза–эффект необходимо акцентировать внимание на проспективных исследованиях, ибо в дизайне упомянутых работ начальная доза капецитабина зависела от возраста, а пациенты с медленно развивающейся болезнью будут продолжать терапию более длительное время и имеют больше возможностей для модификации дозы на разных этапах лечения, что влияет на интерпретацию результатов.

В другом исследовании [17] оценивали капецитабин, начиная с дозы 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день (средний возраст пациентов 65 лет). Однако у 30% больных выявлена выраженная токсичность в самые первые недели лечения, поэтому остальные больные получали 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день (в 1–14-й дни; продолжительность цикла — 21 день). Исследователи решили, что высшая стартовая доза модифицируется у 1/3 пациентов в начале лечения.

Другими авторами [23] отмечалось также, что нарушение функции почек у пожилых пациентов предполагает применение низких стартовых доз; средний возраст пациентов составлял 73 года (диапазон колебаний — 65–89 лет). При низкой стартовой дозе и лучшей переносимости эффективность лечения не пострадала.

Еще одна группа итальянских исследователей [24] сообщила о высокой токсичности дозы 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день (II фаза исследования), поэтому в другой группе была установлена доза 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день. Применение было более длительным, и медиана выживаемости до прогрессирования составила 7 мес, медиана общей выживаемости — 19 мес.

В небольшом исследовании [25] ученых из Великобритании (57 пациенток) II и III фаз капецитабин применяли в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> (с 1-го по 14-й день 21-дневного курса); длительность применения составила 6 мес, нежелательные явления 3–4 степени отмечались у 19% больных, но не была причиной снижения дозы.

Исследование GBG39, проведенное немецкими врачами [19], показало, что при применении капецитабина в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день в качестве I-й линии количество курсов химиотерапии у 161 пациента составляло 7 (диапазон 1–39), время до прогрессирования составило 7,3 мес, медиана общей выживаемости — 17,1 мес.

Более ранние испытания Кселоды в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> [6, 7] включали 4–6 циклов, тогда как при использовании препарата в более низкой дозе [24] таких курсов было в среднем 9 (пределы колебаний от 1 до 35), а среди пациентов с положительным ответом на лечение опухоли — 13 циклов. Авторы предположили, что возможность проводить большее количество курсов должно быть определяющим фактором для назначения более низких, заведомо более переносимых доз капецитабина.

Как упоминалось, непрерывное применение капецитабина в дозе 650 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день показало сходную эффективность с Кселодой в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> в режиме 1–14-й дни в цикле, длящемся 21 день. Испанские исследователи [18] не-

# Терапия Кселодой высокоэффективна<sup>1-3</sup> при раке молочной железы, обеспечивает увеличение выживаемости, сохраняя привычный образ жизни пациентки.

- ◎ Монотерапия Кселодой в 1-й линии увеличивает выживаемость на 33% по сравнению с трехкомпонентной схемой CMF при метастатическом раке молочной железы<sup>1</sup>
- ◎ Комбинация Кселоды с доцетакселом в 1-й линии – терапия выбора для больных агрессивными формами рака молочной железы<sup>\*2-3</sup>

\*1) Молодые пациентки с впервые выявленным метастатическим раком молочной железы, с отрицательным статусом HER2;

2) Пациентки с быстро рецидивирующим раком молочной железы.



1. O'Shaughnessy J et al. Ann Oncol 2001;12:1247–54;
2. O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol 2002;20:2812–23;
3. Leonard R et al. Semin Oncol 2004;31(Suppl. 10):21–8;

**Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении). Показания:** **Рак молочной железы:** Комбинированная терапия с доцетакселом местно-распространенного или метастатического рака молочной железы при неэффективности химиотерапии, включающей препарат антрациклинового ряда. Монотерапия местно-распространенного или метастатического рака молочной железы резистентного к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к ним. **Колоректальный рак:** Адьювантная терапия рака толстой кишки III стадии после хирургического лечения. Терапия метастатического колоректального рака. **Рак желудка:** Терапия первой линии распространенного рака желудка. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к капецитабину или любым другим компонентам препарата. Гиперчувствительность к фторурацилу или при зарегистрированных случаях развития нежелательных или тяжелых побочных реакций на лечение производными фторпиримидина в анамнезе. Установленный дефицит ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы), как и для других фторпиримиди-

нов. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин). Исходное содержание нейтрофилов  $<1.5 \times 10^9/\text{л}$  и/или тромбоцитов  $<100 \times 10^9/\text{л}$ . Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** При ИБС, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, возрасте старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Побочное действие:** Следующие нежелательные реакции возникли у  $\geq 10\%$  пациентов: *Со стороны обмена веществ:* анорексия. *Со стороны системы пищеварения:* диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе. *Со стороны кожных покровов:* ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей), дерматит. *Прочие:* повышенная утомляемость, повышенная сонливость. Подробная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению. РУ ПН:016022/01

ID \_ 2010-0104

**Кселода**<sup>®</sup>  
капецитабин

Эффективная химиотерапия  
для полноценной жизни

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-Центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru



давно зарегистрировали аналогичные данные. Предварительные результаты позволяют предположить, что непрерывное применение капецитабина в дозе 800 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день переносится лучше, чем прерывистый режим, однако эффективность пока не определена.

В Японии у 102 пациенток проведены исследования при 28-дневном цикле [27–29]. Режим дозирования составил 828 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1 по 21-й день при последующем интервале 7 дней. Только у 3 пациенток из-за появления ладонно-подошвенного синдрома была изменена доза капецитабина. О других выраженных последствиях приема (диарея), заставивших изменить дозу, авторы не сообщали.

Другие авторы [13] сравнивали стандартный 21-дневный прерывистый режим с 28-дневным. Пациенты с метастатическим раком молочной железы получали монотерапию Кселодой в дозе 828 мг/м<sup>2</sup>, 2 раза в день в течение 21 дня, далее перерыв 7 дней, общий цикл – 28 дней. Медиана наблюдения составила 16,4 мес, медиана длительности лечения – 4,9 мес, медиана общей выживаемости была 24,3 мес. Тем не менее авторы предполагают, что 4-недельный прерывистый режим по эффективности сходен с 3-недельным прерывистым, вследствие чего график назначения капецитабина можно определить, исходя из индивидуальных предпочтений.

В США исследуется режим применения капецитабина как «7/7» [26], во Франции [30] – капецитабин в 1–5-й дни с 2-дневным перерывом (отдых) – так называемый «график буднего дня». Большинство исследователей [14, 15, 18, 21] приходят к выводу, что назначение более низкой стартовой дозы дает возможность проводить лечение более длительно, поддерживая результат проводимой терапии. Однако возможно, что доза 1000 мг/м<sup>2</sup> может быть предложена как базовая с целью улучшения переносимости без ущерба для эффективности, хотя даже в начальной дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> у некоторых пациенток необходимо ее снижение [16, 29]. С другой стороны, некоторые пациенты при хорошей переносимости могут применять более высокие дозы, и такую возможность также следует использовать.

В рандомизированном исследовании в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова больные 1-й группы (n=8) получали капецитабин в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день (в 1–14-й дни при 21-дневном цикле), 2-й группы (n=9) – в дозе 825 мг/м<sup>2</sup> в таком же режиме.

Было проведено соответственно 109 и 111 циклов. Общая выживаемость (2-летняя) оказалась практически одинаковой – соответственно 27,4 и 24 мес. Токсичность режима (ладонно-подошвенный синдром и другие токсические проявления) была более выражена в 1-й группе, чем во 2-й (соответственно у 77,8 и 22,2% больных).

Таким образом, полученные результаты не позволяют полагать, что увеличение дозы капецитабина с 825 до 1250 мг/м<sup>2</sup> значительно сказывается на результатах проводимого лечения. Возможно, доза 825 мг/м<sup>2</sup> у данной категории больных вполне оправдана.

Все изложенное поможет определиться с тем, является ли окончательно и бесповоротно установленной оптимальная доза капецитабина для лечения диссеминированного рака молочной железы.

*Издается при спонсорской поддержке  
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.  
Мнение авторов может не совпадать  
с мнением компании.*

*Список литературы см. на сайте редакции [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)*

#### **IS OPTIMAL DOSE OF CAPECITABINE FOR DISSEMINATED BREAST CANCER TREATMENT FINALLY AND IRREVOCABLY DETERMINED?**

*O. Ivanova, Candidate of Medical Sciences, E. Zhiltsova, Candidate of Medical Sciences, P. Krivorotko, Candidate of Medical Sciences, V. Ivanov, Candidate of Medical Sciences, H. Barash, Candidate of Medical Sciences  
Cancer Research Institute N.N. Petrov, St. Petersburg*

*Research data on optimal dose of Capecitabine for disseminated breast cancer treatment are provided. The optimal dose of Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> twice a day, applicable for long term treatment is provisionally determined.*

**Key words:** breast cancer, Capecitabine, optimal dose.