

лингвальных таблеток бупренорфина в комбинации с налоксоном в широкую клиническую практику для лечения различных форм интенсивной боли.

Таким образом, бупренорфин является современным сильным полусинтетическим опиоидным анальгетиком с улучшенным профилем безопасности. Замещение им таких устаревших препаратов, как промедол и омнопон, увеличит эффективность и безопасность лечения интенсивной острой боли различного генеза. Внедрение в клиническую практику отечественной сублингвальной формы препарата, в том числе в комбинации с налоксоном, расширит возможности лечения интенсивной хронической боли разного генеза и повысит уровень наркологической безопасности подобной терапии.

Литература

- Звартау Э.Э., Страшнов В.И., Калинин В.Н. Бупранал – отечественный анальгетик нового поколения. – М., 2000. – 46 с.
- Кубынин А.Н., Пчелинцев М.В., Звартау Э.Э. Опиоидные анальгетики: пути совершенствования терапии болевых синдромов // РМЖ. – 2007; 15 (5): 417–424.
- Машфорт М.Л., Купер М.Г., Кохен М.Л. и др. Боль и анальгезия. Руководство для практикующих врачей/пер. с англ. А.Н. Редькин. – М, Литтерра, 2004. – 488 с.
- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических средств при острой и хронической боли. Практическое руководство для врачей – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004. – 79 с.
- Осипова Н.А., Петрова В.В., Донскова Ю.С., Береснев В.А., Эделева Н.В. Новый отечественный опиоид бупранал (бупренорфин) в лечении послеоперационного болевого синдрома // Боль. – 2003; 1 (1): 51–55.
- Осипова Н.А., Морозова Е.В., Теплых Б.А. и др. Бупранал: новый высокоэффективный отечественный анальгетик // Современная онкология. – 2005; 1: 24–28.
- Пчелинцев М.В., Соловьева С.Л., Софронов А.Г. и др. Клинико-психологические исследования психотропного эффекта агонистов–антагонистов опиатных рецепторов / Фармакодинамика болеутоляющих средств в эксперименте и клинике. – Л., 1990. – С. 130–136.
- Штрибель Х.В. Терапия хронической боли. Практическое руководство/пер. с нем. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 303 с.
- Billingham R., McQuay M. Sublingual buprenorphine used postoperatively // Br. J Clin. Pharmacol. – 1982; 13: 665–673.
- Bowdle T. Partial agonist and agonist–antagonist opioids: Basic pharmacology and clinical applications // Anaesthetic Pharmacology Review – 1993; 1: 135.
- Jaffe J., Martin W. Opioid analgesics and antagonists. In Gilman AG, Goodman LS, Rall TW et al (eds): The pharmacological basis of therapeutics, 7th ed, p 491. New York, Macmillan, 1985.
- Lizasoain I., Leza J., Lorenzo P. Buprenorphine: bell-shaped dose-response curve for its antagonist effects // Gen. Pharmacol. – 1991; 22 (2): 297–300.
- Robbie D. A trial of sublingual buprenorphine in cancer pain // Br. J Clin. Pharmacol. – 1979; 3: 315–317.
- Ventafriidda V., De Conno F., Guarise G. et al. Chronic analgesic study on buprenorphine action in cancer pain. Comparison with pentazocine // Arzneimittelforschung. – 1983; 33 (4): 587–590.
- Weinberg D., Inturrisi C., Reidenberg B. et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics // Clin. Pharmacol. Ther. – 1988; 44 (3): 335–342.
- Zenz M., Piepenbrock S., Tryba M. et al.: Long-term therapy of cancer pain. A controlled study on buprenorphine // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1985; 110 (12): 448–453.

BUPRENORPHINE: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

M. Pchelintsev, Candidate of Medical Sciences; **E. Zvartau**, MD Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University
The authors consider the benefits of the strong semisynthetic opioid buprenorphine that belongs to a class of opioid receptor agonists/antagonists. They also give data on the administration of the agent in different formulations and analyze the history and prospects of its use in Russia.

Key words: pain, analgesia, opioids, buprenorphine.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ГЕПАТОБЛАСТОМОЙ

А. Рябов, кандидат медицинских наук,
Э. Ким, доктор медицинских наук, профессор,
И. Долгополов, доктор медицинских наук,
П. Керимов, кандидат медицинских наук,
В. Поляков, член-корреспондент РАМН, профессор
¹НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН,
²НЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва
E-mail: ryabovdoc@mail.ru

Гепатобластома (Гб) – наиболее частая у детей злокачественная опухоль печени. В НИИ ДОГ совместно с НЦХ им. акад. Б.В. Петровского начата новая программа лечения детей с Гб. Ее задачи: создать на основе существующих протоколов оптимальный алгоритм обследования; обосновать проведение полихимиотерапии (ПХТ) согласно стратификации по группам риска; уменьшить за счет этого число курсов ПХТ и, следовательно, ее токсичность в группе низкого риска; оценить эффективность новых препаратов (иринотекан) и иммунотерапии у пациентов с высоким риском и рецидивом заболевания. Планируется разработать показания к трансплантации и расширенной резекции печени, а также определить целесообразность проведения адьювантной ПХТ после трансплантации печени.

Ключевые слова: гепатобластома.

Злокачественные опухоли печени могут быть подразделены на 3 группы: гепатобластома (Гб), на долю которой приходится 2/3 всех злокачественных опухолей; гепатоцеллярный рак; редкие злокачественные опухоли печени. Заболеваемость Гб характеризуется уникальным распределением по возрасту. Отмечается 2 возрастных пика заболеваемости: 1-й приходится на рождение или 1-й месяц жизни, 2-й – на 16–18-й месяцы жизни. В 90% случаев ребенок заболевает в возрасте до 4 лет [4, 11, 12, 15, 22].

Заболеваемость опухолями печени увеличилась за последние несколько десятилетий. Ввиду редкости этих новообразований у детей при их интерпретации требуется осторожность. И все-таки недавнее исследование тенденций заболеваемости детей опухолями за период с 1992 по 2004 г. продемонстрировало ежегодное ее увеличение на 4,3% [8]. Причины роста заболеваемости Гб неизвестны, но одной из них считают увеличение выживаемости недоношенных детей, у которых риск развития Гб больше.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты лечения детей с Гб улучшились благодаря кооперативным исследованиям в Европе, США и Японии, создавшим основу для интенсификации лечебных подходов. По данным статистики, выживаемость детей с Гб после радикального лечения составляет 75–95% [10, 12, 14, 16, 18, 19]. Методы лечения таких больных эволюционировали: если раньше применялось только хирургическое вмешательство, то сейчас внедрен комбинированный подход:

проведение полихимиотерапии (ПХТ) до и после хирургического этапа лечения [9].

Исторически при радикальной резекции с удалением всех очагов вылечивалось только 25% пациентов, так как 50% имели резектабельные опухоли, при которых выживаемость составляла 50% [3]. Неудачи были связаны с наличием occultных метастазов, не выявляемых лучевыми методами.

Современная химиотерапия весьма эффективна при Гб и позволяет в 70–85% случаев выполнить при первично нерезектабельных опухолях радикальное хирургическое вмешательство в объеме резекции печени. Кроме того, она снижает биологическую активность опухоли, что подтверждается нормализацией уровня α -фетопротейна (АФП) [1].

Лучевую терапию при Гб не применяют в связи с низкой толерантностью паренхимы печени к лучевой нагрузке [2].

Современные подходы к терапии детей с Гб выстраиваются в соответствии с группами риска. В исследовании International Society of Paedric Oncology (SIOP) было выделено 2 группы риска в отношении Гб – низкий и высокий. В исследованиях Children's Oncology Group (COG) пациентов с Гб подразделили на 4 группы – с очень низким, низким, промежуточным и высоким риском. Целью выделения таких групп явилась выработка риск-ассоциированных программ лечения, в частности уменьшение интенсивности ПХТ у пациентов с низким риском.

Терапия в группах низкого и стандартного риска. Ранние обзоры на больших выборках показали, что у пациентов с фетальной формой Гб результаты были лучше, чем у тех, у кого преобладал эмбриональный компонент и(или) макротрабекулярные характеристики опухоли [7, 21]. Современная тенденция состоит в уменьшении интенсивности ПХТ после полной резекции Гб с фетальной гистологией. Первая попытка снизить интенсивность ПХТ у этой подгруппы пациентов с Гб была предпринята в Intergroup Study (POG-8881). Пациенты с I стадией Гб фетального варианта получали послеоперационную терапию только доксорубицином (4 курса), тогда как другие – мультиагентную терапию. В настоящее время стремятся лечить таких пациентов только хирургически, исходя из данных об их длительной выживаемости после операции без адьювантного лечения [17]. Правомочность такой тактики подтверждена данными реализующегося в настоящее время протокола P9645 о 18 пациентах, находящихся под наблюдением в течение 3,7 года. Авторы отмечают, что отказ от адьювантной терапии возможен только при тщательном гистологическом анализе всей опухоли [10].

Приблизительно 20–30% пациентов с Гб можно отнести к группе стандартного риска (PRETEXT I и II без неблагоприятных факторов прогноза). В протоколах POG8696/8697, INT-0098 и P9645 эти пациенты получали 4 курса адьювантной ПХТ по программе C5 V (цисплатин, 5 FU, винкристин). 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 84%, общая – 96%. Авторы сделали вывод, что отказ от использования антрациклинов и ифосфамида из-за их токсичности оправдан. У больных этой группы с Гб I стадии 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 91%, общая – 98%. Кумулятивная токсичность III–IV степени, связанная с 4 циклами ПХТ в протоколе P9645, проявлялась: анемией (у 45% больных), нейтропенией (у 75%), тромбоцитопенией (у 11%), анорексией (у 10%), рвотой (у 14%), фебрильной нейтропенией (у 16%) и стоматитом (у 2%). Значимая потеря слуха наблюдалась у 10% детей. Таким образом, терапия оказывала большое краткосрочное и долгосрочное влияние на качество жизни детей [11].

В исследовании SIOP (SIOPEL-2) использовали цисплатин в режиме монотерапии у пациентов со стандартным риском: 6 циклов цисплатина 80 мг/м² в кумулятивной дозе 489 мг/м² [12]. Это больше, чем кумулятивная доза 4 курсов цисплатина по 100 мг/м², использованных при I и II стадиях Гб в протоколе P9645. В исследовании German Cancer Group пациенты в послеоперационном периоде получали 2–3 курса доксорубицина (60 мг/м²), ифосфомида (3500 мг/м²) с цисплатином (20 мг/м²×5), и токсичность была больше, чем в исследованиях COG [5, 20].

Платина – основной фактор токсичности при лечении пациентов с низким риском, поэтому главным моментом терапевтической стратегии является уменьшение доз платины. Снижение в группе низкого риска числа курсов цисплатина до 2 в применяющемся в настоящее время протоколе АНЕР0731 должно уменьшить токсичность и стоимость лечения.

Данные об обусловленном предоперационной ПХТ увеличении летальности и осложнений противоречивы. В исследовании SIOPEL-2 сообщается о 4 летальных исходах после операции в группе неoadьювантной ПХТ. Это больше, чем в исследовании COG (INT-0098), в котором на 182 вмешательства пришлось 1 смерть, связанная с первичной операцией [5, 11]. Но, на наш взгляд, подобные сравнения некорректны, потому что первично оперируют в большинстве случаев пациентов с небольшими опухолями (PRETEXT I/II), которым зачастую выполняют экономные резекции. Кроме того, надо учитывать и то, что при выполнении резекционного этапа должна быть полная уверенность в ее радикальности.

Терапия в группах промежуточного и высокого риска. У пациентов с промежуточным и высоким риском (по COG) исследовали широкий спектр схем лекарственного лечения. В исследовании INT-0098 рандомизировали пациентов, получавших цисплатин (90 мг/м²), 5 FU (600 мг/м²), винкристин (1,5 мг/м²) – схема C5 V – и цисплатин+доксорубицин (80 мг/м²) – схема DDP/DOXO. Резектабельные пациенты получили 4 курса ПХТ, в то время как первично нерезектабельные – 6–8 курсов с кумулятивными дозами цисплатина 720 мг/м² и доксорубицина 640 мг/м² [6]. У 3 пациентов, леченных по схеме DDP/DOXO, развилась сердечная недостаточность, из них 2 умерли. В данных сериях не было значимой нефротоксичности и не выявлено ототоксичности. Достоверных различий в показателях выживаемости при 2 указанных подходах не обнаружено. 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 64% у 83 пациентов с III стадией и 25% – у 40 детей с IV стадией заболевания. Выживаемость пациентов с локализованными формами Гб равнялась приблизительно 70%, тогда как при метастазах – 35%. COG одобрил C5 V как стандартную терапию при Гб, несмотря на несколько лучший ответ в группе детей, получивших доксорубицин. Причиной такого решения стали высокие токсичность и риск смерти, связанные с использованием доксорубицина.

В German Cooperative Pediatric Liver Group использовалась другая лечебная стратегия, включавшая ифосфамид и этопазид наряду с цисплатином и карбоплатином. В НВ-89 пациентов лечили ифосфамидом (3500 мг/м²), доксорубицином (60 мг/м²) и цисплатином (20 мг/м²×5) (IPA) на каждый цикл. 21 пациент с I стадией Гб получил 3 цикла терапии и имел 100% выживаемость, в то время как 6 пациентов со II стадией – 4 цикла; у них достигнута только 50% безрецидивная выживаемость; при III стадии заболева-

ния пациенты получали ифосфамид, этопазид, цисплатин и карбоплатин с безрецидивной выживаемостью 71% у 38 человек и только 9% — у 7 больных с IV стадией [13]. Исследование HB-89 было посвящено 37 пациентам с нерезектабельными или метастатическим опухолями. Однако число курсов не было стандартизировано: 21 пациент получил 2 курса, 5—3 курса, 7—4 курса, 3—5 курсов и 1—6 курсов [5]. Таким образом, эффективность программы IPA, учитывающей резектабельность и выживаемость, не оценена, так как исследование проведено некорректно.

В исследовании HB-94 у 69 пациентов, пролеченных по схеме CDDP/DOXO/IFOS с добавлением карбоплатина и этопазида, в 46% случаев ответ на терапию был неудовлетворительным. Очень сложно определить число циклов, полученных пациентами, но бессобытийная выживаемость составила 89% у 27 пациентов с Гб I стадии, 100% — у 3 больных со II стадией, 68% — у 25 с III стадией и 21% — у 14 с IV стадией [5]. Эти результаты не отличались от таковых в исследованиях COG [11].

Таким образом, по данным международных исследований, нет режимов ПХТ, которые бы демонстрировали явное преимущество при нерезектабельных формах Гб. До сих пор не известна оптимальная доза цисплатина для нерезектабельных и метастатических Гб. Исходя из результатов серии кооперативных исследований, бессобытийная выживаемость у нерезектабельных пациентов составляет сегодня 40–70%, т.е. остается субоптимальной.

Терапия пациентов с метастазами гепатобластомы.

Пациенты с метастазами Гб составляют 25% от числа всех больных. Результаты лечения в последние 30 лет остаются плохими, несмотря на интенсивную терапию с использованием PLADO (цисплатин+доксорубин) — SIOPEL и COG — или C5 V (цисплатин+5 ФУ+винкристин) — INT-0098 [11]. Во всех этих исследованиях получена неприемлемая бессобытийная выживаемость — <40% [5, 15]. Часто отмечался хороший эффект инициальной терапии, однако это зачастую не определяло прогноз лечения. Например, Н. Katzenstein и соавт. (2002) исследовали чувствительность Гб к карбоплатину. Частичный эффект при IV стадии заболевания наблюдался у 55% пациентов, а 5-летняя бессобытийная выживаемость составила только 27% [6].

Таким образом, мы видим, что среди химиотерапевтических агентов, используемых в терапии детей с Гб, новых почти нет, пилотные исследования находятся в 1-й и 2-й фазах, а число наблюдаемых больных — минимальное.

Несмотря на успехи в лечении детей с Гб, последние протоколы не смогли значительно улучшить бессобытийную выживаемость. В группе неметастатической, нерезектабельной (до лечения) Гб бессобытийная выживаемость остается <70%, а в группе метастатической — 20–30%, что, безусловно, свидетельствует о необходимости новых подходов. Кроме того, только у 2/3 пациентов с нерезектабельными опухолями последние становятся резектабельными после ПХТ [6, 13].

В НИИ ДОГ совместно с НЦХ им. акад. Б. В. Петровского начата новая программа лечения детей с Гб. Задача исследования — создать на основе существующих сегодня протоколов оптимальный алгоритм обследования, обосновать проведение ПХТ согласно стратификации по группам риска, уменьшить благодаря этому число курсов ПХТ, а следовательно, ее токсичность (у 30% детей с низким риском). Кроме того, планируется оценить эффективность новых препаратов (иринокан) и иммунотерапии у пациентов группы высокого риска

и с рецидивом заболевания. Будут также уточнены показания к трансплантации и расширенной резекции печени, а также оценена целесообразность адьювантной ПХТ после трансплантации печени.

Планируются генетические исследования у пациентов с Гб при наличии генетических синдромов (семейный полипоз, Beckwith-Wiedemann, Simpson-Golabi-Behmel, Li-Fraumeni и др.) и при недифференцированных формах Гб.

Микроскопическое выявление опухолевых клеток в крае резекции позитивный край при гепатоцеллюлярном раке увеличивает риск рецидива заболевания, метастазирования и смерти. Значение микроскопического позитивного края при Гб не было оценено проспективно в плане рецидива и выживаемости, хотя в SIOPEL-1 показано, что его наличие не влияет на выживаемость [5, 16]. Мы планируем изучить этот вопрос в данном исследовании.

Лечебная стратегия будет осуществляться на основе оценки распространенности заболевания по системе PRETEXT и определения биологической активности опухоли по уровню АФП с учетом возрастных норм. Наш 10-летний опыт лечения детей с Гб показал высокую достоверность диагностики Гб по уровню АФП с учетом возраста ребенка. Пункционную биопсию или лапароскопическую биопсию планируется проводить у пациентов, «негативных» по АФП (<100 нг/мл), с распространенностью по PRETEXT III/IV. Биопсия опухоли (как и неизменной паренхимы) будет осуществляться у всех пациентов, которым планируется трисегментэктомия.

Отличительная особенность нашего протокола от других — то, что мы придаем большое значение определению тактики лечения и диагностике по уровню АФП.

Мы не придерживаемся стратегии первичной операции при распространенности II по PRETEXT. Считаем, что неoadьювантная терапия у этих пациентов создаст основу для более радикального и органосохраняющего хирургического вмешательства. В нашем протоколе базовая схема ПХТ и режим введения DDP/DOXO/CARBO одинаковы у пациентов всех групп риска, начиная с низкого. Это облегчает оценку эффективности предложенных дозировок при разной распространенности процесса. Схема введения, суммарные дозы препаратов на цикл, на наш взгляд, обеспечат удовлетворительную токсичность при оптимальной эффективности. Планируется также отработка технологии эндохирургических операций при Гб и показаний к ним.

Исследовательская группа предлагает другим лечебным учреждениям присоединиться к данной программе (электронный адрес: guabovdoc@mail.ru).

Литература

1. Керимов П. А. Первичные опухоли у детей. Диагностика и лечение: дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 114 с.
2. Cromheecke M., Piers B., Beekhuis H. et al. Tissue damage after single high-dose intraoperative irradiation of the canine liver: evaluation in time by means of radionuclide imaging and light microscopy // *Radiation Research*. — 2000; 154 (5): 537–546.
3. Exelby P., Filler R., Grosfeld J. Liver tumors in children in the particular reference to the hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: America Academy of Pediatrics Surgical Section Survey // *J. Pediatr. Surg.* — 1975; 10: 329–337.
4. Filler R., Ehrlich P., Greenberg M. et al. Preoperative chemotherapy in hepatoblastoma // *Surgery*. — 1991; 110: 591–597.
5. Fuchs J., Ryzdzyński J., Hecker H. et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma—a report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94 // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2002; 12: 255–261.

6. Katzenstein H., London W., Douglass E. et al. Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a pediatric oncology group phase II study // *J. Clin. Oncol.* – 2002; 20: 3438–3444.

7. Lack E., Naeve C., Vawter G. Hepatoblastoma: a clinical and pathological study of 54 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1982; 6: 693–705.

8. Linabery A., Ross J. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004) // *Cancer.* – 2008; 112: 416–432.

9. Lopez-Terrada D., Finegold M. Tumors of the liver. // In: Balisteri et al. editors. *Liver disease in children.* – New York, USA: Cambridge University Press, 2006. – P. 943–976.

10. Malogolowkin M., Katzenstein H., Krailo M. et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006; 24: 2879–2884.

11. Ortega J., Douglass E., Feusner J. et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* – 2000; 18: 2665–2675.

12. Perilongo G., Shafford E., Maibach R. et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma: final report of the second study of the International Pediatric Oncology – SIOPEL 2 // *Eur. J. Cancer.* – 2004; 40: 411–421.

13. Perilongo G., Brown J., Shafford E. et al. Hepatoblastoma presenting with lung metastases: treatment results of the first cooperative, prospective study of the International Society of Paediatric Oncology on childhood liver tumors // *Cancer.* – 2000; 89: 1845–1853.

14. Pimpalwar A., Sharif K., Ramani P. et al. Strategy for hepatoblastoma management: transplant versus nontransplant surgery // *J. Pediatr. Surg.* – 2002; 37 (2): 240–245.

15. Pritchard J., Brown J., Shafford E. et al. Cisplatin, doxorubicin and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach – results of the first prospective study of the International Society of the Oncology // *J. Clin. Oncol.* – 2000; 18: 3819–3828.

16. Schnater J., Aronson D., Plaschkes J. et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group // *Cancer.* – 2002; 94: 1111–1120.

17. Stringer M., Hennayake S., Howard E. et al. Improved outcome for children with hepatoblastoma // *Br. J. Surg.* – 1995; 82: 386–391.

18. Tiao G., Bobey N., Allen S. et al. The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection and liver transplantation // *J. Pediatr.* – 2005; 146 (2): 204–211.

19. Towu E., Kiely E., Pierro A. et al. Outcome and Complications After resection of Hepatoblastoma // *J. Ped. Surg.* – 2004; 9 (2): 199–202.

20. Von Schweinitz D., Byrd D., Hecker H. et al. Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology // *Eur. J. Cancer.* – 1997; 33: 1243–1249.

21. Weinberg A., Finegold M. Primary hepatic tumors of childhood // *Hum. Pathol.* – 1983; 14: 512–537.

22. Weinblatt M., Siegal S., Siegal M. et al. Preoperative chemotherapy for unresectable primary hepatic malignancies in children // *Cancer.* – 1982; 50: 1061–1064.

CURRENT APPROACHES TO DRUG THERAPY FOR HEPATOBLASTOMA IN CHILDREN

A. Ryabov, Candidate of Medical Sciences; Professor **E. Kim**, MD; **I. Dolgoplov**, MD; **P. Kerimov**, Candidate of Medical Sciences; Professor **V. Polyakov**, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

²Acad. B.V. Petrovsky Research Center of Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Hepatoblastoma (HB) is the most common pediatric liver malignancy. The Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology jointly with the Acad. B.V. Petrovsky Research Center of Surgery has launched a new treatment program for children with HB. Its mission is to create an optimal examination algorithm on the basis of existing protocols; to justify polychemotherapy (PCT) according to risk group stratification; thereby to reduce the number of courses of PCT and hence its toxicity in a low-risk group; to evaluate the efficacy of new drugs, such as irinotecan, and immunotherapy in patients at high risk of recurrence. It is planned to elaborate indications for transplantation of the liver and its extended resection and to define whether adjuvant PCT is reasonable after liver transplantation.

Key words: hepatoblastoma.

КСАРЕЛТО В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ

В. Мурылёв^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор, **П. Елизаров**¹, кандидат медицинских наук, **Я. Рукин**¹, **Г. Казарян**¹, **А. Музыченков**¹, **Б. Калинин**²

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,

²Центр эндопротезирования ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

E-mail: elizarov_07@mail.ru

Применение препарата Ксарелто для профилактики тромбоэмболических осложнений после тотального эндопротезирования суставов продемонстрировало отсутствие фатальных кровотечений и высокую эффективность препарата в предупреждении послеоперационного тромбоза.

Ключевые слова: Ксарелто, венозная патология, тромботические осложнения, эндопротезирование суставов.

Тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов относится к высокотехнологичным оперативным вмешательствам. К сожалению, при больших ортопедических операциях на суставах высок риск развития венозных тромбоэмболических осложнений. По литературным данным, в случаях, когда не проводится тромбопрофилактика, частота тромбоза глубоких вен достигает 40–60% [7]. Чаше тромбоз развивается в венах голени. В 10–20% наблюдений тромбы нарастают по направлению к проксимальным отделам, в 1–5% случаев возникает тромбоз эмболия легочной артерии с летальным исходом [1]. Таким образом, вопрос тромбопрофилактики при эндопротезировании остается актуальным.

Американская коллегия торакальных специалистов (ACCP) рекомендует практикующим врачам после тотальной артропластики проводить профилактику венозных тромбоэмболий в течение от 10 до 35 дней. При этом с учетом мировой тенденции к снижению сроков нахождения больных в стационаре есть необходимость продолжить курс в амбулаторных условиях [3, 4].

В России важное место в медикаментозной профилактике тромбоэмболии занимают антикоагулянты, прежде всего низкомолекулярные гепарины и варфарин. Эффективность этих препаратов не вызывает сомнений, однако при использовании варфарина с его непредсказуемым эффектом (например, при взаимодействии с другими лекарственными средствами) приходится постоянно быть настороже. Его следует применять под контролем международного нормализованного отношения (МНО) и в зависимости от этого титровать дозу препарата [2]. Кроме того, при исследовании в амбулаторных условиях возможны некоторые организационные сложности (загруженность лаборатории, отсутствие реактивов); с другой стороны, не все больные строго