

внутри в дозах от 5 до 70 мг (натошак или с небольшим количеством нежирной пищи) достигается через 1—2 ч. Максимальная концентрация при приеме препарата ежедневно или еженедельно изменяется пропорционально дозе в диапазоне от 5 до 10 мг. При приеме эверолимуса в дозе 10 мг с пищей, богатой жирами, площадь под фармакокинетической кривой и максимальная концентрация препарата снижаются соответственно на 22 и 54%. Одновременный прием пищи с низким содержанием жиров снижает площадь под фармакокинетической кривой и максимальную концентрацию на 32 и 42% соответственно. Прием пищи не оказывает значимого влияния на показатели элиминации препарата. Связь с белками плазмы составляет примерно 74%.

Эверолимус метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4 и P-гликопротеида. После приема внутрь эверолимус циркулирует в крови в основном в неизменном виде. Кроме того, определены шесть основных метаболитов препарата, представленные тремя моногидроксилированными производными, двумя продуктами гидролитического превращения с открытым кольцом и фосфатидилхолиновым конъюгатом эверолимуса, которые по активности уступают исходному веществу примерно в 100 раз. Таким образом, большая часть общей фармакологической активности эверолимуса обусловлена действием неизмененного соединения.

После приема однократной дозы большая часть (80%) выделяется с калом, небольшое количество (5%) — с мочой. При ежедневном приеме равновесное состояние достигается в течение 2 нед. Время достижения максимальной концентрации в плазме составляет 1—2 ч. Период полувыведения эверолимуса составляет около 30 ч.

Наиболее частыми ($\geq 10\%$) нежелательными эффектами являются (по мере убывания частоты): стоматит, сыпь, диарея, повышенная утомляемость, инфекции, астения, тошнота, периферические отеки, снижение аппетита, головная боль, пневмонит, изменение восприятия вкуса, носовое кровотечение, мукозиты, рвота, зуд, сухость кожи, поражение ногтей и повышение температуры тела. Нежелательные явления 3—4-й степени тяжести включа-

ют (частота $\geq 2\%$): стоматит, повышенную утомляемость, диарею, инфекции, пневмонит и сахарный диабет.

Рекомендуемая доза составляет 10 мг внутрь 1 раз в сутки. При развитии тяжелых или труднопереносимых нежелательных явлений следует снизить дозу до 5 мг/сут или временно прекратить терапию до разрешения симптомов токсичности с последующим возвращением к приему препарата в исходной дозе.

При РМЖ эверолимус рекомендуется использовать в сочетании с ингибиторами ароматазы у больных гормонозависимым РМЖ, получавших ранее гормонотерапию. РМЖ был внесен в перечень показаний к применению эверолимуса на основании результатов исследования BOLERO-2, в котором оценивалась способность препарата восстанавливать чувствительность опухоли к гормонотерапии ингибиторами ароматазы. В исследовании приняли участие больные в менопаузе, страдавшие метастатическим гормонозависимым РМЖ и получавшие гормонотерапию нестероидными ингибиторами ароматазы (летрозолом или анастрозолом) с развитием резистентности к этим препаратам. С помощью рандомизации больные были разделены на две группы: одновременного приема эксеместана и эверолимуса (экспериментальная группа) и монотерапии эксеместаном (контрольная группа). Основным оцениваемым показателем было время до прогрессирования, которое при комбинированной терапии оказалось на 6,5 мес больше (10,6 против 4,1 мес; $P = 0,001$) [97]. Эверолимус оценивается в настоящее время в ряде клинических исследований, в том числе при HER2-положительном РМЖ, а также в сочетании с адъювантной гормонотерапией.

Антиангиогенная терапия

Ангиогенез на протяжении ряда лет привлекает интерес исследователей как потенциальная мишень противоопухолевой терапии при многих злокачественных опухолях, включая РМЖ. Фактор роста эндотелия и связанные с ним факторы и рецепторы являются частью сигнального пути опухолевого ангиогенеза и, соответ-

ственно, мишенями различных антиангиогенных препаратов.

Бевацизумаб

Бевацизумаб — рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые селективно связываются с биологически активным фактором роста эндотелия и нейтрализуют его, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли (рис. 2.33) [98]. Препарат содержит полностью человеческие каркасные участки с определяющими комплементарность участками мышиных антител, которые связываются с фактором роста эндотелия. Он состоит из 214 аминокислот и имеет молекулярный вес около 149 кД.

Распределение характеризуется низким клиренсом, низким объемом распределения и длительным периодом полувыведения, что позволяет поддерживать необходимую терапевтическую концентрацию препарата в плазме при введении 1 раз в 2—3 нед. Предполагается, что стационарная концентрация устанавливается примерно через 100 сут. Клиренс не зависит от возраста пациента, на 30% выше у пациентов с низким уровнем альбумина и на 7% выше при большой опухолевой массе. Метаболизм и выведение бевацизумаба соответствуют метаболизму и выведению эн-

догенного IgG, то есть в основном осуществляются путем протеолитического катаболизма во всех клетках организма, включая эндотелиальные клетки, а не через почки и печень. Связывание IgG с FcRn-рецепторами защищает его от клеточного метаболизма и обеспечивает длительный период полувыведения, составляющий 17—21 сут.

Побочные эффекты бевацизумаба включают артериальную гипертонию (у 20—30% больных, в половине случаев — тяжелая), протеинурию вплоть до нефротического синдрома (у 5%), кровотечения (чаще носовые), стенокардию, инсульт, инфаркт миокарда, перфорацию ЖКТ, нарушение заживления ран, острые инфузионные реакции.

Бевацизумаб используется в дозах 10 мг/кг каждые 2 нед (в комбинации с паклитакселом), 7,5 или 15 мг/кг каждые 3 нед (в комбинации с доцетакселом).

Первоначально основанием для одобрения бевацизумаба в качестве препарата для лечения метастатического РМЖ (в комбинации с паклитакселом) в США и Европе послужили результаты исследования E2100, показавшие значимое (почти вдвое) увеличение безрецидивного периода (5,8 против 11,3 мес; $P < 0,001$) при добавлении бевацизумаба, однако существенного улучшения выживаемости в этом исследовании получено не было. В дальнейшем исследования AVADO (доцетаксел и бевацизумаб), RIBBON 1 (первая линия) и RIBBON 2 (вторая линия) показали лишь незначительный выигрыш в продолжительности безрецидивного периода у больных, получавших бевацизумаб, без увеличения общей выживаемости. Метаанализ результатов пяти клинических исследований эффективности бевацизумаба в комбинации с химиотерапией ($n = 3841$) показал статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости (HR = 0,68; 95% ДИ 0,56—0,81; $P < 0,0001$) только у больных, получавших химиотерапию первой линии. Лечение бевацизумабом, хотя и нечасто, все же сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами (кровотечения, протеинурия, артериальная гипертония, дисфункция левого желудочка).

Принимая во внимание эти данные (риски, связанные с введением бевацизу-



Рисунок 2.33. Структура бевацизумаба.

маба, отсутствие прогресса в показателях общей выживаемости и небольшое улучшение безрецидивной выживаемости), FDA исключило метастатический РМЖ из показаний к назначению бевацизумаба. В Европе назначение бевацизумаба поддерживается лишь в первой линии в сочетании с паклитакселом или капецитабином (для больных, которым не могут быть назначены другие варианты лечения), при этом из показаний исключена комбинация бевацизумаба с доцетакселом [99]. В России метастатический РМЖ по-прежнему фигурирует среди показаний к назначению бевацизумаба, однако невозможность выделить целевую популяцию больных в связи с отсутствием четких маркеров чувствительности, а также фармакоэкономические аспекты создают серьезное препятствие для широкого применения этого препарата. Вместе с тем изучение антиангиогенных средств, в том числе бевацизумаба, при РМЖ продолжается.

Литература

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Переводчиковой Н. И. — М.: Практическая медицина, 2013.
2. Chu E, DeVita VT. Chemotherapy drug manual. — Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishers, 2007.
3. Регистр лекарственных средств России 2010—2012. <http://www.rlsnet.ru/>.
4. Гарин АМ. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. — М.: Триада, 2005.
5. Johnston S. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1979—1987.
6. Корман ДБ. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. — М.: Практическая медицина, 2010.
7. Osborne CK, Hobbs K, Clark GM. Effect of estrogens and antiestrogens on growth of human breast cancer cells in athymic nude mice. *Canc Res* 1985; 45:584—590.
8. Mignotte H, Rodier JF, Lesur A et al. Endometrial carcinoma associated with adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer: a French multicenter analysis of 89 cases. *Breast* 1995; 4:200—202.
9. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial cancer. *Int J Gyn Obst* 1995; 49:241—257.
10. Howell A, Osborne SK, Morris C et al. Fazlodex: development of a novel “pure” antiestrogen. *Cancer* 2000; 89:917—925.
11. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351:1451—1467.
12. Goetz MP, Erlichman C, Loprinzi CL. Pharmacology of endocrine manipulation // In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). *DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; pp. 557—571.
13. Gorin MB, Day R, Costantino JP et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:493—501.
14. Jordan VC. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur J Cancer* 2008; 44:30—38.
15. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687—1717.
16. Fisher B, Dignam J, Bryant J et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1529—1542.
17. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381:805—816.
18. Sverrisdottir A, Johansson H, Johansson U et al. Interaction between goserelin and tamoxifen in a controlled clinical trial of adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128:755—763.
19. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609—1618.
20. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F et al.; Combined Hormone Agents Trialists’ Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:343—353.
21. Kangas L. Review of the pharmacological properties of toremifene. *J Steroid Biochem* 1990; 36:191—195.
22. International Breast Cancer Study Group, Paganini O, Gelber S, Price K et al. Toremifene and ta-