

Сравнительный анализ с использованием критерия Манна-Уитни показал, что изучаемые показатели у пациентов группы с эверсионной КЭЭ значимо не отличались ( $p > 0,05$ ) от показателей групп, где применялась КЭЭ с заплатами из ПТФЭ и БПВ. В то же время имелись статистические различия ( $p = 0,032$ ) между группами, где КЭЭ выполнялась с заплатами из ПТФЭ и БПВ, по степени стенозирования. Значения ПСС во всех группах не имели значимых различий.

В группе после произведенной эверсионной КЭЭ проценты стеноза и ПСС были следующими:

Стеноз менее 25 % был выявлен у 5 человек (12,8 %).

Стенозирование от 26 до 50 % было выявлено у 15 человек (38,5 %).

Стеноз от 51 до 70 % был выявлен у 16 человек (41,0 %).

Клинически значимый стеноз больше 71 % был выявлен у 3 человек (7,7 %).

Клинически значимое увеличение ПСС  $> 2,25$  м/с выявлено в 3 случаях у тех же пациентов и составило 7,7 %. Медиана ПСС в группе составила 1,1 (0,9; 1,9) м/с, что соответствует норме.

В группе с пластикой протезом ПТФЭ получились следующие результаты:

Стеноз менее 25 % был выявлен 1 человека (5,0 %).

Стенозирование от 26 до 50 % было выявлено у 8 человек (40,0 %).

Стеноз от 51 до 70 % был выявлен у 9 человек (45,0 %).

Клинически значимый стеноз больше 71 % был выявлен у 2 человек (10,0 %).

Клинически значимое увеличение ПСС  $> 2,25$  м/с выявлено в 2 случаях у тех же пациентов и составило 10,0 %. Медиана ПСС в группе составила 1,6 (1,0; 1,9) м/с, что соответствует норме.

В группе, где в качестве пластического материала применялась БПВ, получили следующие результаты:

Стеноз менее 25 % был выявлен у 5 человек (23,8 %).

Стенозирование от 26 до 50 % было выявлено у 8 человек (38,1 %).

Стеноз от 51 до 70 % был выявлен у 7 человек (33,3 %).

Клинически значимый стеноз больше 71 % был выявлен у 1 человека (4,8 %).

Клинически значимое увеличение ПСС  $> 2,25$  м/с выявлено в 1 случае у того же пациента и составило 4,8 %. Медиана ПСС в группе составила 1,0 (0,9; 1,7) м/с, что соответствует норме.

Стеноз от 51 до 70 % был выявлен у 7 человек (33,3 %).

Стеноз больше 71 % был выявлен у 1 человека (4,8 %).

Увеличение ПСС  $> 2,25$  м/с выявлено в 1 случае и составило 4,8 %. Но медиана в группе ПСС составила 1,0 (0,9; 1,7) м/с, что соответствует норме.

#### **Заключение**

Таким образом, на основании отсутствия статистически значимых различий между исследуемыми группами можно утверждать, что на сегодняшний день, несмотря на существующий арсенал хирургических методик, не существует однозначно приоритетного метода лечения, что диктует необходимость усиленного динамического наблюдения за пациентами после каротидных реконструкций. Также эти данные являются обоснованием необходимости поиска новых пластических материалов.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data / A. B. Lopez [et al.] // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367. — P. 1747–1757. doi:10.1016/S0140-6736(06)68770-9. CrossRefMedlineWeb of Science.
2. Internal carotidartery stenting in patients over 80 years of age: single-center experience and review of the literature / I. Linfante [et al.] // *J. Neuroimaging*. — 2009. — Vol. 19. — P. 158–163.
3. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators // *N. Engl. J. Med.* 1991. — Vol. 325. — P. 445–453.
4. European Carotid Surgery Trialists» Collaborative Group // *Lancet*. — 1991. — Vol. 337. — P. 1235–1243.
5. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis / P. M. Rothwell [et al.] // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 107–116.
6. Restenosis after carotid endarterectomy: significance of newly acquired risk factors. / F. Fluri [et al.] // *Eur J Neurol*. — 2010. — Mar; 17(3). — P. 493–498.
7. Сравнительная оценка классической и эверсионной методики каротидной эндартерэктомии / П. О. Казанчян [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2002. — Т. 8, № 3. — С. 81–86.
8. К вопросу о «рестенозе» после каротидной эндартерэктомии / В. В. Ахметов [и др.] // *Материалы 8-го Всеросс. Съезда сердечно-сосудистых хирургов*. — М., 2002. — С. 116.

*Поступила 18.04.2014*

УДК [615.28-08:616.155-006]-036.66-071

### **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЛУДАРАБИНСОДЕРЖАЩИХ ПРОГРАММ ХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

**Д. В. Кравченко, Д. К. Новик**

**Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

**Цель:** оценить эффективность флударабинсодержащих программ химиотерапии в лечении онкогематологических пациентов после рецидивов или при первичной химиорезистентности.

**Материалы и методы.** В период с 2006 по 2013 годы в условиях ГУ «РНЦ РМ и ЭЧ» было пролечено 11 пациентов с различной онкогематологической патологией с использованием флударабинсодержащих программ высокодозной химиотерапии FLAG или FLAG-Ida.

**Результаты.** Лучшие результаты данного пилотного исследования были получены при использовании химиотерапии по программе FLAG-Ida. Среди достигших ремиссии оказались пациенты более молодого возраста, в отличие от более старшей возрастной группы пациентов, не достигших ремиссии. Все пациенты, достигшие ремиссии, были женского пола, а среди 7 пациентов, не достигших ремиссии, более половины были мужчины.

**Заключение.** Таким образом, в целом флударабинсодержащие программы химиотерапии являются эффективными в лечении онкогематологической патологии, однако необходимо проведение дальнейшего исследования для выработки более дифференцированного подхода к использованию этих программ с целью повышения эффективности терапии данных заболеваний.

**Ключевые слова:** онкогематология, флударабин, FLAG, рецидив, химиорезистентность.

## ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF FLUDARABINE-CONTAINING CHEMOTHERAPY PROGRAMS IN ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS

D. V. Kravchenko, D. K. Novik

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

**Purpose:** to assess effectiveness of fludarabine-containing chemotherapy programs in treatment of oncohematological patients after relapse or in primary chemoresistance.

**Material and methods.** Within 2006–2013, 11 patients with various oncohematologic disorders were treated using fludarabine-containing high-dose chemotherapy programs FLAG or FLAG-Ida at the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology.

**Results.** The best results of this pilot study were obtained in the chemotherapy program FLAG-Ida. Remission was achieved in younger patients, in contrast to the group of elderly patients with no remission. All the patients who achieved remission were female, and among the 7 patients, who did not achieve remission, more than half were men.

**Conclusion.** Thus, on the whole the fludarabine-containing programs of chemotherapy are effective in the treatment for oncohematological pathology, but further research is needed to develop a more differentiated approach to the application of the programs to improve the effectiveness of the therapy of these diseases.

**Key words:** oncohematology, fludarabine, FLAG, relapse, chemoresistance.

### Введение

В современной онкогематологии существуют различные схемы цитостатической химиотерапии. Выбор схемы лечения зависит от вида патологии, прогностических факторов, соматического статуса пациента. При отсутствии неблагоприятных прогностических факторов, сохранном состоянии пациента применяют стандартные схемы химиотерапии. Однако возможны ситуации, когда при начальном лечении пациентов выявляется первичная химиорезистентность либо в процессе наблюдения за пациентом диагностируется рецидив заболевания. Так, при острых лейкозах рецидив встречается с частотой от 50 до 70 %, а первичная химиорезистентность — в 10–40 % случаев. Лечение таких пациентов достаточно проблематично, вероятность достижения ремиссии невысока, а продолжительность достигнутых ремиссий низка [1]. В связи с этим в настоящее время проводятся различные исследования, направленные на преодоление данных сложностей и разработку новых режимов цитостатической химиотерапии. Наиболее эффективными и наименее токсичными оказались программы с флударабином (FLAG и FLAG-Ida) [2].

Одним из ключевых препаратов для лечения многих онкогематологических заболеваний (острые лейкозы, миелодиспластический синдром, хронический миелолейкоз) является цитарабин (Ara-C). Внедрение в практику химиотерапевтических режимов, содержащих высокодозный цитарабин, привело к существенному улучшению результатов лечения, особенно у пациентов с острым миелобластным лейкозом [2, 3]. Благодаря использованию высоких доз цитарабина повышается концентрация внутриклеточного Ara-C-трифосфата и, следовательно, увеличивается цитотоксичность препарата. Этот этап метаболизма Ara-C контролирует фермент дезокситидинкиназа. Снижение активности данного фермента ведет к уменьшению фосфорилирования Ara-C и потере цитостатической активности, что является одним из важнейших механизмов формирования резистентности лейкозных клеток в отношении цитарабина [2, 4].

Нуклеозидные аналоги, такие как флударабин, являются эффективными препаратами без выраженной токсичности, используемые при лечении различных лимфопролиферативных заболеваний, а также острого миелоидного лейкоза и миелодиспластических синдромов

[5]. Ингибирующее действие флударабина на фермент рибонуклеотидредуктазу приводит к снижению внутриклеточной концентрации физиологических нуклеотидов, что способствует переориентации активности фермента дезоксицитидинкиназы и усилению фосфорилирования не только флударабина, но и цитарабина (Ага-С-трифосфат) с повышением их внутриклеточной активности [6]. Такое сочетание флударабина с Ага-С повышает концентрацию последнего в лейкозных клетках от 2 до 7 раз по сравнению с монотерапией Ага-С и дает возможность увеличения терапевтического эффекта без существенного изменения дозы цитостатиков, а следовательно, без увеличения токсичности [7, 8].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), применяемый в данной схеме химиотерапии, усиливает включение Ага-С-трифосфатов в ДНК лейкозных клеток путем их перевода из фазы покоя в фазу синтеза, что, в конечном итоге, ведет к гибели этих клеток [9, 10].

Кроме вышеперечисленных препаратов в схему высокодозной химиотерапии может включаться идарубицин (FLAG-Ida) — антрациклиновый цитостатик, который обладает наименьшей чувствительностью к мультилекарственной резистентности и наименьшей кардиотоксичностью среди остальных представителей данной группы цитостатиков [11].

Таким образом, согласно результатам научных исследований флударабинсодержащие программы химиотерапии (FLAG и FLAG-Ida) показывают эффективность в случаях химиорезистентных заболеваний и рецидивов [2, 4, 6, 9–13].

**Цель исследования**

Оценить эффективность режимов химиотерапии FLAG и FLAG-Ida у онкогематологических пациентов с первичной химиорезистентностью или рецидивом заболевания.

**Материалы и методы**

В период с 2006 по 2013 гг. в условиях ГУ «Республиканский научно-практический центр

радиационной медицины и экологии человека» было пролечено 11 пациентов с различной онкогематологической патологией с использованием флударабинсодержащих программ цитостатической химиотерапии.

Все пациенты перед проведением флударабинсодержащей высокодозной химиотерапии получали курсы стандартной химиотерапии, однако эффекта получено не было.

Для проведения высокодозной химиотерапии использовались флударабинсодержащие программы FLAG или FLAG-Ida. Пациент с ХМЛ и один пациент с МДС получили курс химиотерапии FLAG, а остальные — FLAG-Ida. В программе FLAG применялся флударабин — 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 30-минутная инфузия, с 1 по 5 дни; цитарабин — 2 г/м<sup>2</sup>, внутривенно, 4-часовая инфузия (через 4 часа после флударабина), 1-5 дни; Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг, подкожно, ежедневно, начиная за день до начала химиотерапии и до дня выхода из цитопении. Программа FLAG-Ida (Г.Хейл, Ганновер) включает флударабин — 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 30-минутная инфузия, 1–4 дни; цитарабин — 1 г/м<sup>2</sup>, внутривенно, 4-часовая инфузия (через 4 часа после флударабина), 1–4 дни; Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг, подкожно, ежедневно, начиная за день до начала химиотерапии и до дня выхода из цитопении; идарубицин — 8 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1 и 3 дни. Обычно проводится 2–3 курса подобной химиотерапии с дальнейшим переходом на поддерживающую химиотерапию или без нее.

**Результаты и обсуждение**

Было пролечено 4 мужчины и 7 женщин, средний возраст которых составил 40 лет (20–53 года). У мужчин он составил 39 лет (25–52 года), у женщин — 41 год (20–53 года).

Структура онкогематологической патологии у пациентов, включенных в исследование, представлена на рисунке 1.

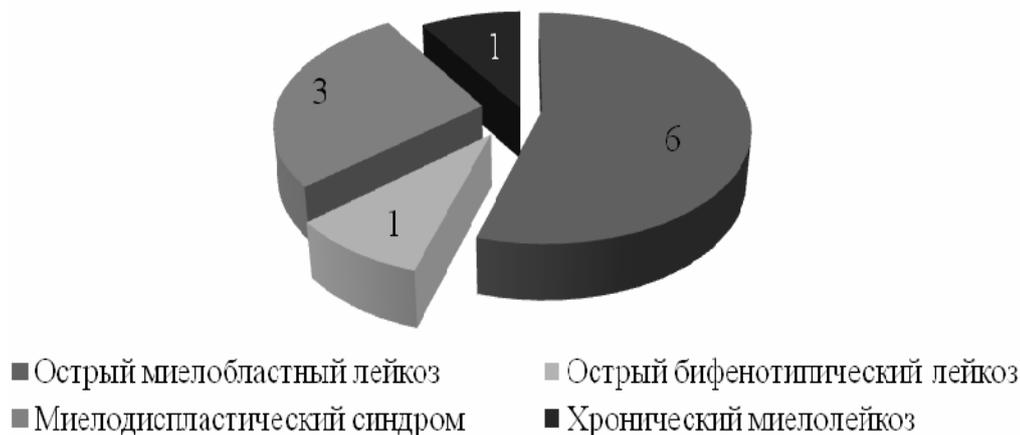


Рисунок 1 — Структура онкогематологических заболеваний обследованных пациентов

Из 11 пациентов 6 (55 %) — с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 4 (36 %) из которых после рецидива заболевания, 2 (18 %) — после первичной химиорезистентности. Среди данной когорты пациентов у 1 (9 %) был верифицирован вариант М0, у 3 (27 %) — М1, у 2 (18 %) — М2. 3 пациента — с миелодиспластическим синдромом (рефрактерная анемия с избытком бластов II), 1 — с хроническим миелолейко-

зом (ХМЛ) в фазе бластного криза и 1 пациент — с острым бифенотипическим лейкозом.

После окончания курсов высокодозной химиотерапии по программам FLAG и FLAG-Ida у 4 пациентов (36 %) достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия. Онкогематологическая патология данной группы пациентов в сравнении с пациентами, не достигшими ремиссии, представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2 — Структура онкогематологических заболеваний у пациентов, в зависимости от достижения ими полной клинико-гематологической ремиссии**

Как видно на рисунке 2, двое из четырех достигших ремиссии пациентов имели диагноз ОМЛ (варианты М0 и М1), а двое других — миелодиспластический синдром (МДС) и бифенотипический вариант острого лейкоза. Данный факт доказывает, что флударабинсодержащие химиотерапевтические программы возможно эффективно использовать при различной патологии в онкогематологии.

Среди 7 пациентов (64 %), не достигших ремиссии, 2 (с ХМЛ и МДС) получали курс химиотерапии по программе FLAG. Также не достигли ремиссии: 4 пациента с ОМЛ (2 ОМЛ (М1 варианты) с первичной химиорезистентностью, 2 — с ОМЛ (М2 варианты) с рецидивами), 1 пациент — с МДС.

В результате проведенного нами лечения лучшие результаты были получены при использовании химиотерапии по программе FLAG-Ida. Среди достигших ремиссии оказались пациенты более молодого возраста (средний возраст 34 года) в отличие от относительно более старшей по возрасту группы пациентов (средний возраст 44 года), не достигших ремиссии. Все достигшие ремиссии — женщины, а среди 7 пациентов, не достигших ремиссии, более половины (57 %) были мужчины.

**Заключение**

Таким образом, в целом флударабинсодержащие программы химиотерапии являются эффективными в лечении онкогематологической патологии, однако необходимо проведение дальнейшего исследования для выработки более дифференцированного подхода к использованию вышеописанных программ с целью повышения эффективности терапии данных заболеваний.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy / V. Gandhi [et al.] // *J.Clin.Oncol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 116–124.
2. Применение флударабинсодержащих протоколов химиотерапии в лечении больных с резистентными формами острой миелобластной лейкемии. Материалы конференции «Терапия сопровождения в терапии онкологических больных» / Н. Н. Третьяк [и др.] // *Онкология.* — 2007. — № 3. — С. 274–277.
3. Grant, S. Ara-C: cellular and molecular pharmacology / S. Grant // *Adv. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 72. — P. 133–197.
4. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single center experience / D. Pastore [et al.] // *Ann. Hematol.* — 2003. — Vol. 82. — P. 231–235.
5. FLAG for refractory and relapse acute myeloid leukemia / I. M. Huhmann [et al.] // *Ann. Hematol.* — 1996. — Vol. 73. — P. 265–271.
6. Plunkett, W. Metabolism and action of fludarabine phosphate / W. Plunkett, P. Huang, V. Gandhi. // *Semin. Oncology* — 1990. — Vol. 17. — P. 3–17.
7. Gandhi, V. Cellular and clinical pharmacology of fludarabine / V. Gandhi, W. Plunkett. // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — Vol. 41. — P. 93–103.
8. Effect of fludarabine and arabinosylcytosine on multidrugresistance cells / A. Michelutti [et al.] // *Haematologica.* — 1997. — Vol. 82. — P. 143–147.
9. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acutemyeloid leukemia / M. Montillo [et al.] // *Am. J. Hematology.* — 1998. — Vol. 5. — P. 105–109.
10. Treatment of chronic myeloid leukemia in the blastic phase with fludarabine, cytosine arabinoside and G-CSF (FLAG). / A. Tedeschi [et al.] // *Eur. J.Haematology.* — 2000. — Vol. 64. — P. 182–187.
11. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience / D. Pastore, G. Specchia, P. Carluccio [et al.] // *Ann. Hematology.* — 2003. — Vol. 82. — P. 231–235.
12. First line therapy with fludarabine combinations in 42 patients with either myelodysplastic syndrome or therapy related acute myeloid leukemia. / M. Clavio [et al.] // *Leukemia Lymphoma.* — 2001. — Vol. 40. — P. 305–313.
13. Fludarabine and cytarabine as continuous sequential infusion for elderly patients with acute myeloid leukemia / F. Ferrara [et al.] // *Blood.* — 2002. — Vol. 100. — P. 1335–1344.

Поступила 10.03.2014