

# ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕРО-ФЛУДАРАБИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ И НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ

С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров

ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Санкт-Петербург

Целью исследования было изучение эффективности Веро-Флударабина при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) и неходжкинских лимфомах. Использованы три комбинации Веро-Флударабина: с циклофосфамидом (Вер-ФЦ), с циклофосфамидом и рубидой (Вер-ФЦр), с циклофосфамидом и ритуксимабом (Вер-ФЦР). 11 больных получали Вер-ФЦ, 4 — Вер-ФЦр и 6 — Вер-ФЦР. У больных ХЛЛ, получавших Вер-ФЦ, ответ составил 66,6%. Из 9 больных, получавших Вер-ФЦ, у 33,3% была достигнута полная и у 33,3% частичная ремиссия. Программа Вер-ФЦр оказалась эффективной при фолликулярной лимфоме I — II типа. Общая эффективность программы Вер-ФЦР при ХЛЛ и фолликулярной лимфоме составила 100%. Лечение Веро-Флударабином больные перенесли хорошо. Гематологическая токсичность включала развитие нейтропении и тромбоцитопении. У 24% больных, получавших Вер-ФЦ, наблюдались инфекционные осложнения. Негематологическая токсичность была умеренной.

Веро-Флударабин эффективен как в качестве терапии I линии, так и при химиорезистентности или рецидиве ХЛЛ и фолликулярных лимфом.

**Ключевые слова:** Веро-Флударабин, неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз

## FIRST RESEARCH OF USE VERO-FLUDARABINE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

S.S. Bessmeltsev, K.M. Abdulkadyrov

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg

The aim of the investigation was to estimate Vero-Fludarabine in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma patients. We report the activity of three combinations of Vero-Fludarabine, one with cyclophosphamide (Vero-FluCy), the second with cyclophosphamide plus rubida (Vero-FLUCYr) and 3<sup>rd</sup> with rituximab (VeroFCR). For patients with chronic lymphocytic leukemia who received Vero-FluCy the overall response rate was 66.6%. Of the 9 patients, who received Vero-FluCy, 33.3% achieved complete remission and 33.3% partial remission. For patients with follicular lymphoma grades 1 and 2 who received Vero-FLUCYr or VeroFCR the overall response rate was 100%. The treatment was well tolerated. Hematologic toxicity included neutropenia and thrombocytopenia. 24% patients who received Vero-FluCy were complicated by infections. Nonhematologic toxicity was mild.

We conclude that Vero-Fludarabine is an effective treatment in previously untreated or in pretreated patients with chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphomas.

**Key words:** Vero-Fludarabine, non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia

В последние 10—15 лет существенно изменились подходы к лечению хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и неходжкинских лимфом (НХЛ) [1—5]. Это стало возможным благодаря лучшему пониманию биологии лимфоидных опухолей (в том числе в связи с установлением новых прогностических признаков), развитию современных технологий (иммуногистохимия, молекулярная биология и т.д.) и, как следствие, созданию принципиально новых лекарственных препаратов (аналоги пурина, моноклональные антитела, радиоиммуноконъюгаты и др.). Использование в клинической практике структурных аналогов пурина, в частности флударабина фосфата, оказалось особенно оправданным [6]. Именно применение флударабина позволило впервые реально улучшить результаты лечения больных ХЛЛ и некоторыми вариантами НХЛ [2, 7, 8]. Поэтому к настоящему времени флударабин уже нашел достаточно широкое применение в терапии этих заболеваний [9, 10].

Цель настоящего исследования — определить эффективность отечественного препарата Веро-Флударабина при ХЛЛ и НХЛ, оценить его безопасность, частоту

и характер неблагоприятных побочных явлений. Веро-Флударабин выпускается во флаконах по 50 мг. Препарат использовали в дозе 25 мг/м<sup>2</sup>, которую вводили разведенной в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 30 мин.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 21 больной. Распределение больных по морфологическим вариантам лимфоидных опухолей представлено в табл. 1. У 14 больных (в возрасте от 45 до 70 лет) установлен ХЛЛ (стадия В или С по Binet). Длительность заболевания составляла от 8 мес до 6 лет. У пяти больных заболевание диагностировано впервые. Остальные больные ранее получали лечение хлорбутином или программы СОР и СНОР (от 2 до 6 линий предшествующей терапии). У них выявлена химиорезистентность к предшествующей терапии или рецидив, в том числе у двух пациентов после успешной терапии ФЦД (флударабин, циклофосфан, дексаметазон) и длительной полной ремиссии (12 и 36 мес соответственно).

Исходно у больных ХЛЛ выявлялись лимфоцитоз (80—94%) в периферической крови при содержа-

Таблица 1. Распределение больных по морфологическим вариантам

| Морфологический вариант                                | Число больных                     |                                  |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|                                                        | с впервые выявленным заболеванием | с химиорезистентностью/рецидивом |
| ХЛЛ                                                    | 5                                 | 9                                |
| Фолликулярная лимфома (ФЛ) I—II типа                   | 4                                 | 1                                |
| Лимфоплазмочитарная лимфома (ЛПЛ)                      | 0                                 | 1                                |
| Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (В-ДККЛ) | 0                                 | 1                                |
| Всего                                                  | 9                                 | 12                               |

нии лейкоцитов в пределах  $29,3\text{--}222,0 \times 10^9/\text{л}$  и соответствующая картина миелограммы (гиперклеточность костного мозга, более 80% клеток лимфоидного ряда). Обнаружены лимфаденопатия, увеличение размеров селезенки, печени, а у одного многократно леченного больного — специфическое поражение плевры (левосторонний выпотной плеврит). Среди семи больных НХЛ, вошедших в исследование, у пяти установлена ФЛ I—II типа, у одного — ЛПЛ и у одного — В-ДККЛ. У четырех пациентов с ФЛ заболевание диагностировано впервые, а один больной ранее уже лечился и получил несколько курсов химиотерапии по программам СОР и СНОР, которые оказались неэффективными. У пациентки с ЛПЛ заболевание было также выявлено впервые, а у больной В-ДККЛ наблюдалось развитие химиорезистентности к программе СНОР (проведено 5 курсов). У всех больных была развернутая клиническая картина (генерализованная лимфаденопатия, поражение селезенки, печени, структур Вальдейерова кольца; III—IV стадия по классификации Ann Arbor). У шести пациентов выявлялись В-симптомы. У одного больного с впервые выявленной ФЛ II типа обнаружено специфическое поражение плевры с развитием выпотного плеврита. В брюшной полости и забрюшинном пространстве обнаружены крупные лимфатические узлы, увеличение размеров селезенки и печени, асцит, отеки нижних конеч-

ностей. У всех больных имели место замещение костного мозга опухолевыми клетками (75,4—94,4% клеток лимфоидного ряда). Диагноз устанавливали на основании морфологических и иммуногистохимических исследований согласно критериям классификации опухолевых заболеваний гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ [11].

Девяти больным ХЛЛ назначена терапия по программе Вер-ФЦ (Веро-Флударабин, циклофосфан), четырем больным (в том числе двум больным с рецидивом после ФЦД) — Вер-ФЦР (Веро-Флударабин, циклофосфан, ритуксимаб)

и одному пациенту с рецидивом после ФЦД (длительность ремиссии составила 36 мес) — Вер-ФЦр (Веро-Флударабин, циклофосфан, рубида). Ранее мы сообщали о высокой эффективности комбинированной терапии флударабина с циклофосфаном и митоксантроном (FLU/CY/MITO) при ХЛЛ и ФЛ [8, 12]. В программе Вер-ФЦр митоксантрон был заменен на рубиду (идарубицин) — это также отечественный препарат для внутривенного введения во флаконах по 5 мг. Подробная характеристика терапии больных представлена в табл. 2. При оценке результатов терапии больных ХЛЛ ориентировались на критерии, предложенные Международной рабочей группой по изучению ХЛЛ (International Working Group on CLL), а больных НХЛ — International Working Group to Standardize response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma с дополнениями Национального ракового института США и ведущих экспертов Европы [13].

#### Результаты и обсуждение

При лечении больных ХЛЛ по программе Вер-ФЦ отчетливый положительный ответ в целом по группе получен у 6 (66,6%) из 9 больных (см. рисунок). Продолжительность ответа (на момент подсчета результатов исследования) колебалась от 4 до 8 мес. При этом полную ремиссию (ПР) удалось получить у 3 (33,3%), частичную ремиссию (ЧР) — также у 3 (33,3%). Медиана полной ремиссии составила 6 мес, ЧР — 4 мес. В то

Таблица 2. Характеристика терапии больных ХЛЛ и НХЛ

| Вид лечения                                                                                                                                                                        | Число больных ХЛЛ                 |                | Число больных НХЛ                 |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------|
|                                                                                                                                                                                    | с впервые выявленным заболеванием | ранее леченных | с впервые выявленным заболеванием | ранее леченных |
| Вер-ФЦ: Веро-Флударабин ( $25 \text{ мг/м}^2$ 1—3-й дни), циклофосфамид ( $350 \text{ мг/м}^2$ 1—3-й дни). Интервал 28 дней (до 6 курсов)                                          | 3                                 | 6              | 1 (ЛПЛ)                           | 1 (В-ДККЛ)     |
| Вер-ФЦр: Веро-Флударабин ( $25 \text{ мг/м}^2$ 1—3-й дни), циклофосфамид ( $300 \text{ мг/м}^2$ 1—3-й дни), рубида ( $10 \text{ мг/м}^2$ 1-й день). Интервал 28 дней (до 6 курсов) | 0                                 | 1              | 2 (ФЛ)                            | 1 (ФЛ)         |
| Вер-ФЦР: ритуксимаб $375 \text{ мг/м}^2$ 1-й день, Веро-Флударабин $25 \text{ мг/м}^2$ 2—4-й дни, циклофосфамид $300 \text{ мг/м}^2$ 2—4-й дни). Интервал 28 дней (до 6 курсов)    | 2                                 | 2              | 2 (ФЛ)                            | 0              |

же время у больных с впервые выявленным заболеванием ответ был значительно выше — у двух из трех больных получена ПР. Не ответил лишь один больной ХЛЛ стадии С, состояние которого на момент диагностики расценивалось как тяжелое. У него при поступлении отмечались выраженная лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия (селезенка занимала всю левую половину брюшной полости). Кроме того, был выявлен левосторонний выпотной плеврит (специфический, при пункции плевральной полости получено 1,5 л жидкости). В гемограмме лейкоцитоз ( $222 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитоз (96% клеток лимфоидного ряда в периферической крови). Больной получил 6 курсов Вер-ФЦ в сочетании с внутривидеальным введением циклофосфана. Состояние его значительно улучшилось, нормализовалась картина периферической крови (лейкоцитов  $8,3 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов 11%), в миелограмме содержание лимфоцитов снизилось до 4,2%, на 40% сократились размеры лимфатических узлов, но селезенка выступала из-под реберного края на 12 см.

При оценке эффективности лечения химиорезистентных больных программой Вер-ФЦ положительный ответ зарегистрирован у 4 (66,6%) из 6 больных (см. рисунок) длительностью от 3 до 7 мес. При этом ПР удалось получить у 1 (17%), ЧР — у 3 (50%) больных, у 2 (33,3%) пациентов ответ отсутствовал.

Лечение по программе Вер-ФЦ получил только один больной ХЛЛ. Обращало на себя внимание, что ранее этот больной успешно лечился по программе ФЦД. Достигнутая ПР при использовании данной программы продолжалась в течение 36 мес. Однако при очередном обследовании больного установлен рецидив заболевания, в связи с чем назначено лечение по программе Вер-ФЦ. На момент подсчета результатов исследования больной получил 4 курса этой комбинации, что привело к достижению ЧР. Этот больной лечение продолжает.

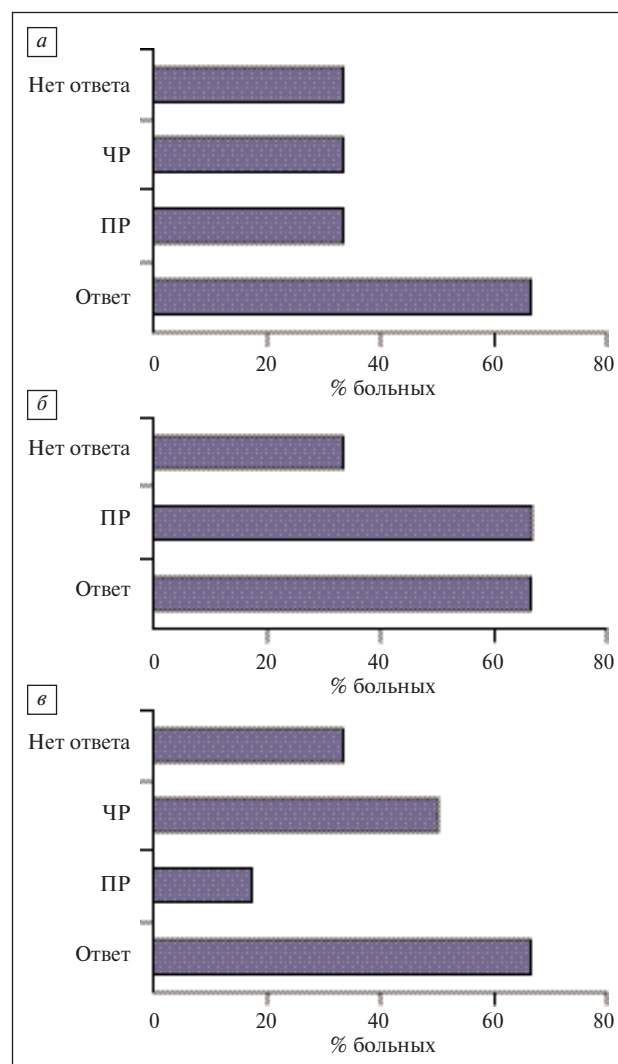
Общая эффективность программы Вер-ФЦ при ХЛЛ составила 100%. У двух больных с впервые выявленным заболеванием и у одного ранее леченного больного, получивших по 6 циклов схемы Вер-ФЦ, констатирована ПР. Еще у одного больного с рецидивом ХЛЛ (получившего 3 линии предшествующей химиотерапии, в том числе ФЦД в сочетании с локальной лучевой терапией) после проведения четырех циклов Вер-ФЦ достигнута частичная клинко-гематологическая ремиссия.

Три пациента с ФЛ получили лечение по программе Вер-ФЦ. Из двух больных с впервые выявленным заболеванием у одного достигнута ПР, у другого — ЧР. У ранее леченного больного также получена ЧР. Следует отметить, что состояние больного с впервые выявленной ФЛ II типа и с достигнутой с помощью указанной программы ЧР исходно было крайне тяжелым. При поступлении больной был крайне истощен. Обнаружены увеличение всех групп лимфатических узлов, селезенки и печени, выпотной плеврит, свободная жидкость в брюшной полости, отеки нижних конечностей. Анемия (гемоглобин 60 г/л), тромбоцитопения ( $60 \times 10^9/\text{л}$ ), клеток лимфоидного ряда в гемограмме 92%, в пунктате костного мозга 84%. Начато лечение по схеме Вер-ФЦ в сочетании с удалением жидкости из плевральной и брюшной полостей и од-

новременным внутривидеальным и внутривидеальным введением блеомицина. Состояние больного улучшилось уже после проведения трех курсов терапии, а после шести зарегистрирована ЧР.

Двум больным с впервые диагностированной ФЛ назначена терапия по программе Вер-ФЦ. После пяти и шести циклов соответственно у них была установлена полная клинко-гематологическая ремиссия, длительность которой к настоящему времени составила 5 и 6 мес.

Не удалось добиться эффекта у двух больных НХЛ. У одного больного была диагностирована ЛПЛ IV стадии. Проведено 5 курсов лечения по программе Вер-ФЦ. Терапия сопровождалась глубокой цитопенией (лейко-, нейтро- и тромбоцитопения; более 4 нед), поэтому интервалы между циклами соблюдать не удавалось. В целом состояние его улучшилось, но объективного ответа не зарегистрировано. Больная 65 лет с В-ДККЛ ранее безуспешно лечилась программами СОР и СНОР. Развившуюся химиорезистентность попытались преодолеть при помощи программы Вер-ФЦ, которая также оказалась неэффективной.



Эффективность программы Вер-ФЦ при ХЛЛ в целом по группе (а), у больных с впервые установленным ХЛЛ (б) и у больных с химиорезистентным или рецидивирующим течением ХЛЛ (в)



## Расчищая пути

- Быстрое очищение организма от клона опухолевых клеток
- Многоступенчатый механизм действия замещения аденозина в ДНК опухолевой клетки
- Частота всех ремиссий достигает 80-100% при комбинированной химиотерапии ХЛЛ, основанной на Веро-флударабине

veropharm 

# Веро-флударабин

Флударабин 50 мг

105062 Россия, Москва  
Барабанный переулок, 3

3, Barabanniy per  
105062 Moscow, Russia

Tel: (495) 792-53-30  
Fax: (495) 792-53-28

E-mail: [info@veropharm.ru](mailto:info@veropharm.ru)  
[www.veropharm.ru](http://www.veropharm.ru)

В целом, как показало предпринятое исследование, Веро-Флударабин переносится вполне удовлетворительно. Наиболее часто наблюдалось развитие гранулоцитопении и инфекционных осложнений (табл. 3). Так, гранулоцитопения выявлена у 9 (43%) из 21 больного, в том числе III—IV степени у 6 (28%) больных. Тяжелая нейтропения возникала после трех—четырех курсов терапии, содержащих Веро-Флударабин. Снижение количества лейкоцитов/гранулоцитов начиналось на 6—7-й день после завершения терапии, а наибольшее снижение их числа в среднем наблюдалось на 13—14-й день. Однако в большинстве случаев содержание лейкоцитов и гранулоцитов восстанавливалось к началу очередного цикла терапии. Длительная цитопения, потребовавшая дополнительного назначения колониестимулирующих факторов (граноцит), наблюдалась у трех больных. У этих же больных интервалы между курсами были увеличены на 3—4 нед. У 5 (24%) больных наблюдались инфекционные (бактериальные, вирусные) осложнения.

Продвинутость заболевания и глубина ответа не определяли частоту возникновения инфекций. Так, острая пневмония развилась у двух больных с впервые выявленным ХЛЛ. При этом в одном случае острая пневмония возникла после проведения трех циклов терапии по программе Вер-ФЦ на фоне глубокой и длительной лимфопении (1—2%). Для лечения использованы антибиотики и колониестимулирующие факторы. После купирования пневмонии и восстановления показателей крови лечение по программе Вер-ФЦ было продолжено, что в конечном итоге привело к достижению ЧР. У другого больного ХЛЛ с большой опухолевой массой и распространенным опухолевым процессом (лейкоцитов  $222 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов 93%, поражение плевры и брюшины) развитие острой пневмонии наблюдалось после 2 циклов Вер-ФЦ. У этого больного после разрешения пневмонии лечение по программе Вер-ФЦ также было продолжено (6 циклов), однако объективного ответа добиться не удалось.

Тромбоцитопения наблюдалась значительно реже. Снижение содержания тромбоцитов происходило к 16—20-му дню. Развития тяжелой тромбоцитопении

(IV степень) с геморрагическим синдромом мы не наблюдали. Изредка больные (причем преимущественно многократно леченные) предъявляли жалобы на тошноту, рвоту, диарею. Однако тошнота и рвота (не более одного—двух эпизодов в день) были вполне переносимыми, легко купировались назначением противорвотных препаратов (китрил) и не послужили причиной отмены специфической терапии либо удлинения интервала между циклами.

Таким образом, наш первый опыт применения отечественного препарата Веро-Флударабина позволяет заключить, что он обладает лечебным эффектом при ХЛЛ и ФЛ, причем как у больных с впервые выявленным заболеванием, так и у резистентных к стандартной химиотерапии или с рецидивом заболевания. Более того, Веро-Флударабин проявил эффективность у больных с рецидивом после ранее успешной терапии флударабином. В настоящем исследовании использованы известные схемы, включающие флударабин, циклофосфамид, митоксантрон, ритуксимаб (FC, FLU/CY/MITO, FCR). Эффективность этих режимов подтверждена результатами многочисленных исследований [10, 13—17]. Нами флударабин был заменен отечественным препаратом Веро-Флударабином, а митоксантрон — также отечественным препаратом рубидой. Программа Вер-ФЦ характеризовалась отчетливой противоопухолевой активностью. Положительный ответ в целом по группе больных ХЛЛ составил 66,6% с достижением в половине случаев полной клинико-гематологической ремиссии. Особенно эффективно оказалось использование данной комбинации у больных с впервые выявленным ХЛЛ. Обращало на себя внимание, что комбинация Веро-Флударабина с рубидой (идарубицином) прекрасно себя зарекомендовала в группе больных ФЛ I и II типов. Известно, что достижение первой ПР и ее сохранение на протяжении относительно долгого периода являлось одной из терапевтических проблем при ФЛ [5, 12, 16]. После внедрения в клиническую практику пуриновых аналогов и моноклональных антител результаты лечения этой категории больных стали значительно лучше. Хорошие результаты были отмечены при сочетании флударабина с митоксантроном. Хотя для окончательного вывода о возможностях применения Веро-Флударабина в ком-

Таблица 3. Токсичность Веро-Флударабина

| Осложнения                  | Вер-ФЦ (n=11)                                                | Вер-ФЦр (n=4)   | Вер-ФЦР (n=6)                              |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------|
| Лейкопения/гранулоцитопения | 6 (I—II степень — 3, III—IV степень — 3)                     | 1 (III степень) | 2 (III степень — 1, IV степень — 1)        |
| Тромбоцитопения             | 1 (II степень)                                               | 1 (III степень) | 1 (II степень)                             |
| Лимфопения                  | 0                                                            | 1               | 1                                          |
| Фебрильная нейтропения      | 1                                                            | 0               | 1                                          |
| Инфекционные осложнения     | 3 (аденовирусная инфекция, острый бронхит, острая пневмония) | 0               | 2 (аденовирусная инфекция, herpes simplex) |
| Тошнота/рвота               | 2                                                            | 1               | 1                                          |
| Алоpecia                    | 1                                                            | 0               | 0                                          |
| Диарея                      | 1                                                            | 1               | 0                                          |

бинации с рибидой при ФЛ настоящее исследование не дает достаточного материала, тем не менее полученные результаты обнадеживают. Что касается программы Веро-ФЦР, то она оказалась чрезвычайно эффективной и при ХЛЛ, и при ФЛ. В большинстве наблюдений удалось получить ПР.

Оценка частоты и характера побочных явлений, наблюдаемых при применении Веро-Флударабина, показала, что так же, как и при использовании флударабина, основными из них являются гранулоцитопения и инфекции (чаще инфекции органов дыхания). Гранулоцитопению III–IV степени мы наблюдали у 28% больных, у половины из них длительную, потребовав-

шую применения ростовых факторов. Тяжелые инфекции наблюдались редко. Только у двух больных ХЛЛ на фоне терапии Веро-ФЦ возникла острая пневмония. Из других побочных эффектов отмечались тошнота, рвота и диарея.

В заключение следует подчеркнуть, что сегодня мы располагаем достаточным опытом по применению флударабина у больных НХЛ и ХЛЛ. Между тем на российском рынке теперь появился отечественный препарат Веро-Флударабин. Высокие непосредственные результаты и сравнительно низкая токсичность позволяют рекомендовать Веро-Флударабин для более широкого использования при ХЛЛ и ФЛ.

## Л и т е р а т у р а

1. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.; 2001.
2. Волкова М.А. Полвека в терапии хронического лимфолейкоза. Гематол и трансфузиол 1998;(5):6—11.
3. Czuczman M.S., Fallon A., Mohr A. et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. Semin Oncol 2002;29 (Suppl 2):36—40.
4. Абдулкадыров К.М., Самусевич И.Г., Бессмельцев С.С. и др. Диагностика и лечение больных неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности. Пособие для врачей. С.-Пб.; 2000.
5. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах. Соврем онкол 2002;(1):3—7.
6. Vargo F., Demeter J. Progress in treatment of non-Hodgkin's lymphomas. Magy Onkol 2001;45:45—50.
7. Liso V., Molica S., Capalbo S. et al. Response to fludarabine in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients previously treated with chlorambucil as up-front therapy and a CHOP-like regimen as second line therapy. Haematologica 2001;86:1165—71.
8. Бессмельцев С.С. Флударабин в терапии больных хроническим лимфолейкозом. Медицина 2006;(4):92—101.
9. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Самусевич И.Г. Медицинская технология: Современные методы лечения больных неходжкинскими злокачественными лимфомами. С.-Пб.; 2007.
10. Tothova E., Kafkova A., Fricova M. et al. Fludarabine combined with cyclophosphamid is highly effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Neoplasma 2003;50:433—7.
11. Harris N., Jaffe E., Diebold J. et al. The World Health Organization Classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Commentary. Ann Oncol 1999;10:1419—32.
12. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Эффективность флударабина при неходжкинских лимфомах. Вестн гематол 2005;3:18—25.
13. Diehl V., Specht L., Pfister B. et al. Response criteria in malignant lymphomas revisited - a proposal of the international harmonization project of the German competence network of malignant lymphomas. In: Hematology. Education program of the 11<sup>th</sup> congress of the European Hematology Association. Amsterdam, June 15—18 2006. p. 151—3.
14. Eichhorst B.F., Busch R., Hopfinger G. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006;107:885—91.
15. Tsimberidou A.M., Keating M.J., Giles F.J. et al. Fludarabine and mitoxantrone for patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2004;100:2583—91.
16. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Возможности флударабина в терапии больных неходжкинскими лимфомами. Укр журн гематол та трансфузиол 2004;(4):5—14.
17. Wilder D.D., Ogden J.L., Jain V.K. Efficacy of fludarabine/mitoxantrone/dexamethasone alternating with CHOP in bulky follicular non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma 2002;2:229—37.

## БИОАНАЛОГИ В ОНКОЛОГИИ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ, СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**В.В. Бредер**

*Отделение химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

**Ключевые слова:** биоаналог, эритропоэтин, анемия, рак

История клинического применения продуктов генной инженерии началась четверть века назад. Первые лекарственные формы рекомбинантных биологических молекул, полученные методами генной инженерии, начали использоваться врачами в 1980-х гг. Сегодня уже истекли сроки патентной защиты на первые биотехнологические препараты: рекомбинантный ин-

сулин, человеческий гормон роста, интерфероны  $\alpha$  и  $\beta$ , эпозтин-альфа, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ). Как следствие, на фармацевтических рынках многих, в основном, развивающихся стран с либеральным законодательством появились и уже широко применяются во врачебной практике аналоги биопрепаратов-пионеров. Можно лишь приветствовать