

**Секция «Актуальные вопросы фармакологии в фармакотерапии»  
научный руководитель – Ермоленко Тамара Ивановна, доктор фарм. наук, профессор**

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «КАДСИЛА»  
В БОРЬБЕ С HER-2 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ  
МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Бердикова Ю.О., Гринь В.В.

*Харьковский национальный медицинский университет,  
Харьков, e-mail: veryn44ik@mail.ru*

Во всем мире рак молочной железы является наиболее частым злокачественным новообразованием у женщин – ежегодно по всему миру диагностируется примерно 1,4 млн новых случаев, более 450 000 женщин умирает от данного заболевания каждый год. При HER-2 позитивном раке молочной железы на поверхности опухолевых клеток присутствует избыток HER-2 рецепторов (трансмембранные тирозинкиназные рецепторы, относящиеся к семейству рецепторов эпидермального фактора роста). Данное явление носит название «позитивный HER статус» и диагностируется у 15-20% женщин, страдающих раком молочной железы.

В результате многолетних исследований был открыт новый препарат Кадсила, молекула которого представляет собой конъюгат антитела трастузумаба (на рынке известен как Герцептин) и химпрепарата DM1, которые связаны стабильным линкером. Механизм действия препарата заключается в следующем: конъюгация DM1 с трастузумабом обеспечивает селективность цитотоксического агента, действие которого направлено на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER-2, тем самым увеличивая внутриклеточную доставку DM1 непосредственно к злокачественным клеткам. После связывания с HER-2 препарат подлжет рецептороопосредованной интернализации и дальнейшей деградации лизосомами, что приводит к высвобождению DM1 содержащих цитотоксических катаболитов ( прежде всего это лизин-МСС-DM1). Кадсила тормозит высвобождение ECD-HER-2, ингибирует передачу сигнала через фосфатидилинозитол-3-киназу зависимый путь и опосредуют ADCC в малигнизированных клетках молочной железы, которые избыточно экспрессируют HER-2. Кадсила сохраняет очень важное свойство герцептина – тергентность, а в конъюгации с препаратом DM1 значительно превосходит по эффективности стандартную противоопухолевую терапию.

У пациентов, принимавших Кадсилу наблюдалась положительная динамика по двум точкам эффективности: по увеличению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Пациенты, принимавшие данный фармацевтический препарат, жили в среднем на 5,8 месяцев дольше (число общей выживаемости). Таким образом, Кадсила может произвести прорыв в лечении онкологических заболеваний.

**НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ ДИКЛОФЕНАК-НАТРИЯ**

Карнаух Э.В., Костоваров П. В.

*Харьковский национальный медицинский университет,  
Харьков, e-mail: veryn44ik@mail.ru*

Синтезированное в 1966 г. для нужд ревматологии производное фенилуксусной кислоты, нестероидное противовоспалительное средство Диклофенак в настоящее время входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. В виде на-

триевой соли выпускается в различных лекарственных формах (таблетки, драже, капсулы, раствор для инъекций, суппозитории ректальные, гель, мазь, глазные капли) для наружного, местного и системного применения под многочисленными торговыми названиями (Вольтарен, Ортофен, Наклофен, Диклак, Диклобене, Диклоран, Диклоген, Униклофен, Экофенак, Бетарен и др.). Учитывая безрецептурный отпуск и широчайшее применение во многих областях медицины (терапия, хирургия, травматология, спортивная медицина, неврология, гинекология, урология, онкология, офтальмология и др.), очевидна опасность побочного воздействия, особенно в отношении почек. Нефротоксичность Диклофенака обусловлена торможением синтеза вазодилатирующих простагландинов (ПГЕ<sub>2</sub>) в ткани почек, что ведёт к сужению сосудов и ухудшению почечного кровотока, возникают ишемические изменения в почках, снижается клубочковая фильтрация. Это вызывает нарушения водно-электролитного обмена и изменения осадка мочи (задержка натрия и воды, гиперкалиемия, гематурия, протеинурия), рост уровня креатинина в сыворотке крови, появляются отеки, повышение артериального давления. При длительном применении (3-6 мес.) возможно развитие анальгетическая нефропатии в виде интерстициального нефрита, нефротического синдрома, почечного папиллярного некроза и почечной недостаточности вследствие прямого токсического поражения высокодифференцированного эпителия дистальных отделов почечных канальцев (некробиотические изменения с повреждением базальной мембраны). Также постренальное поражение может быть связано с обструкцией интратубулярного просвета клеточными десквамованными останками после папиллярного (тубулярного) некроза почек. Нефротоксичность Диклофенака наиболее выражена у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушениями функций почек, гипертонией, у пациентов пожилого возраста, больных, получающих диуретические средства, в период до и после массивных хирургических вмешательств, а также при совместном применении с Ацетаминофеном (Парацетамолом), препаратами золота, Циклоспорином, нефротоксичными антибиотиками (аминогликозидами, Афотерицин В, тетрациклинами). В этих случаях рекомендуется клинический мониторинг нефротоксичности по уровню креатинина в крови.

**ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК  
ПУПОВИННОЙ КРОВИ**

Карнаух Э.В., Некрасова Ю.В.

*Харьковский национальный медицинский университет,  
Харьков, e-mail: veryn44ik@mail.ru*

Стволовые клетки уже давно привлекают повышенное внимание у экспериментальных исследователей и практических врачей. Это связано с их уникальной способностью к размножению, самовоспроизводству и дифференцировке. Необратимые повреждения нервной, мышечной и других тканей представляется возможным «реставрировать», заместив их тканевыми «заплатами», состоящими из соответствующим образом подготовленных стволовых клеток. Ежегодно миллионы людей страдают и умирают от дегенеративных заболеваний головного мозга, сердца, печени, почек, поджелудочной железы, сетчатки глаза, мы-

шечной дистрофии и др., в лечении которых могут помочь стволовые клетки. В настоящее время известно несколько источников получения стволовых клеток: костный мозг, пуповинная кровь, кожа, гонады. Получение стволовых клеток из таких источников, как пуповинная кровь, кожа или костный мозг, не нуждается в каких-либо особых этических ограничениях. Пуповинная (кордовая) кровь – оптимальный источник стволовых гемопоэтических клеток с очень высокой способностью к размножению и разнонаправленной дифференцировке, при введении в организм не вызывают отторжения, поэтому трансплантацию пуповинной крови можно проводить и при частичной тканевой несовместимости. Использование стволовых клеток пуповинной крови не вызывает никаких этических возражений. Пуповина и плацента, ранее считавшиеся биоотходами, сегодня являются источником ценнейшего биологического материала. Процедура получения стволовых клеток пуповинной крови достаточно проста и безопасна для матери и ребенка. На сегодняшний день в мировой клинической практике насчитывается уже более трех тысяч случаев трансплантации пуповинных стволовых клеток вместо эмбриональных и костномозговых клеток. Современные криогенные технологии позволяют сохранять клетки при низкой температуре практически неограниченное время. В Институте криобиологии и криомедицины НАН, АМН, МОЗ Украины (г. Харьков) разработан уникальный препарат на основе криоконсервированной пуповинной крови «Гемокорд». Помимо этого, компания «Гемафонд» одной из первых создала Семейный банк пуповинной крови, конечной целью которого является сохранение клеток и возможность трансплантации. Таким образом, Украина может занять достойное место в иерархии современной мировой медицинской науки, а жители страны – получить качественно новый уровень медицинского обслуживания.

#### ВАРФАРИН – ЯД, СПАСАЮЩИЙ ЖИЗНЬ

Карнаух Э.В., Мережка В.В., Шаповал А.В.

*Харьковский национальный медицинский университет,  
Харьков, e-mail: veryn44ik@mail.ru*

Прообраз Варфарина открыт в тридцатых годах XX века, когда ученые пытались выявить вещество, вызывавшее у крупного рогатого скота геморрагический диатез – смертельную болезнь, возникшую после употребления перегнившего сладкого клевера. Удача улыбнулась Карлу Линку, в 1936 году он открыл дикумарол – продукт окисления кумарина. В 1948 году было запатентовано вещество Варфарин (WARFARIN). Предполагалось его использование в качестве крысиного яда, потому как считалось, что полученное вещество обладает исключительными отравляющими свойствами. Но это не подтвердилось, а исследования в пятидесятых годах XX века пробудили к препарату интерес клиницистов. С тех пор варфарин спас не одну тысячу жизней.

Как антикоагулянт непрямого действия, Варфарин нарушает способность крови к свертыванию, ингибируя синтез витамина К в печени. Эта способность препарата позволяет предотвратить образование тромбов при заболеваниях. Его используют при эмболии легочной артерии, тромбозах, ишемии и инсультах, мерцательной аритмии, наличии механических протезов клапанов сердца, профилактике послеоперационных тромбозов, вторичная профилактика инфаркта миокарда. Препарат почти всегда назнача-

ется внутрь, хотя существуют и инъекционные формы препарата. После приема внутрь он быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Его антикоагулянтное действие проявляется в течение 24 часов после приема препарата внутрь, но достигает максимума примерно через 36 часов и продолжается до 4-5 дней. На эффективность варфарина могут влиять овощи и травы, имеющие темно-зеленный цвет, из-за большого содержания в них витамина К.

Невысокая стоимость, пероральный прием, возможность контроля антикоагулянтного эффекта, накопленный опыт применения позволяют этому препарату длительное время оставаться актуальным антикоагулянтом «первой линии».

#### ПРЕПИДИЛ-ГЕЛЬ КАК СРЕДСТВО ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Титаренко В.В., Кулык Т.В.

*Харьковский национальный медицинский университет,  
Харьков, e-mail: veryn44ik@mail.ru*

Преписидил-гель – это лекарственный препарат для интрацервикального введения на основе простагландина E<sub>2</sub> (динопростон), используемое для индукции созревания шейки матки, а так же для стимуляции скоротательной активности и тонуса миометрия. Вызывает ритмичные сокращения матки в любой период беременности.

Исследование эффективности препарата проводилось в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН г. Санкт-Петербург у 142 беременных: 28 женщин с тенденцией к перенашиванию беременности, 16 с иммуноконфликтной беременностью, 14 с сахарным диабетом, 34 с обострением гестоза, 12 с хронической фетоплацентарной недостаточностью, 2 с антенатальной гибелью плода, 36 с преждевременным излитием вод при отсутствии биологической готовности к родам. Результаты показали, что у 76 (50,3%) женщин из 142 под действием ПП-геля достижение оптимальной биологической готовности к родам. У 46,5% обследуемых развились регулярные схватки после применения ПП-геля. У 38,5% беременных на следующие сутки после применения ПП-геля было успешно осуществлено медикаментозное родовозбуждение, особенного внимания заслуживает эффект потенциации окситоцина динопростонем.

Для подготовки к родам 44 беременным применялась методика сочетанного применения Преписидил-геля и инфузий β-адреносиметиков (гинипрал, бриканил, партусистен в 500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора NaCl), таким образом понижая риск развития гипертонуса матки. Родовозбуждение оказалось эффективным при использовании данной методики после 1 сеанса у 48,8% беременных, а в группе с прелиминарным периодом у 81,4% обследованных. При местном применении ПП не было отмечено каких-либо побочных явлений, свойственных данным лекарственным препаратам при парентеральном применении (тошнота, рвота, гиперемия лица, диарея). Подготовка к родам по вышеописанной методике способствовала снижению продолжительности родов у первородящих на 23%, у повторнородящих на 45% и частоты слабости родовой деятельности в 2 раза.

Таким образом, Преписидил-гель является высокоэффективным средством выбора для подготовки шейки матки к родам, стимуляции родовой деятельности, для индукции в роды по срочным показаниям или для предупреждения перенашивания беременности.