

## НЕКСАВАР (СОРАФЕНИБ) – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Л.Г. Жукова

Отделение химиотерапии и комбинированного лечения  
злокачественных опухолей ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Нексавар (сорафениб) – новый пероральный противоопухолевый препарат, является первым и единственным системным лекарственным средством, одобренным к применению для лечения гепатоцеллюлярного рака печени (ГЦР). Представлены результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SHARP, включившего 602 пациента с распространенным ГЦР, на основании которых была проведена регистрация сорафениба для лечения ГЦР.*

**Г**епатоцеллюлярный рак печени (ГЦР) занимает пятое место в мире по частоте встречаемости и третье – как причина смерти от злокачественных опухолей. Основными факторами риска развития ГЦР являются хронические гепатиты В и С, алкогольный цирроз печени и стеатогепатит [1].

Общепризнанным является факт, что единственный метод, позволяющий надеяться на излечение больных ГЦР, – хирургический. К сожалению, учитывая, что у большинства больных на ранних стадиях ГЦР течет бессимптомно или маскируясь проявлениями фоновых заболеваний печени (хронический вирусный гепатит, цирроз), радикальному хирургическому вмешательству может быть подвергнуто лишь 30 % больных.

В большинстве случаев локализованный ГЦР выявляется в фазе местнораспространенного процесса, уже не позволяющего выполнить резекцию печени. Терапией выбора у таких больных является удаление печени с последующей трансплантацией органа от донора, однако лишь очень ограниченное число пациентов подвергаются такому лечению [2]. Дополнительно для лечения ГЦР могут быть использованы и некоторые методы локального воздействия: абляция (с помощью этанола, криоабляция, высокочастотная абляция), химио-, радиоэмболизация и т. д.

Возможность применения хирургического и локального лечения ограничивается не только распространенностью опухоли на момент первичного диагноза, но и снижен-

ными резервами печеночной функции, зачастую скомпрометированной сопутствующим хроническим гепатитом и циррозом.

При ГЦР исследовался широкий спектр цитостатиков и их комбинаций. Наибольшая эффективность (около 20 %) отмечена при применении доксорубина, что послужило поводом для достаточно широкого использования данного препарата в качестве “терапии отчаяния”. Однако медиана выживаемости пациентов, получавших лечение доксорубином, не превышала 4 месяцев [3, 4]. Другим относительно эффективным режимом химиотерапии считается комбинация Гемзар (гемцитабин) + оксалиплатин. По результатам исследования II фазы, проведенного в двух центрах, применение данного режима позволило добиться объективного эффекта (полный регресс + частичный регресс) у 18 % пациентов, еще у 58 % удалось обеспечить стабилизацию процесса (6 и более недель). Медиана общей выживаемости в этом исследовании составила 11,5 месяца [5]. Тем не менее, по данным систематизированного обзора и мета-анализа опубликованных рандомизированных исследований по лечению ГЦР [6, 7], не было препаратов, которые могли быть рекомендованы для лечения ГЦР.

Новые надежды появились в результате молекулярно-биологических исследований и создания таргетных препаратов. Так, была установлена критическая значимость активации тирозинкиназных сигнальных путей и инактивации ключевых опу-

холевых генов-супрессоров [8, 9]. Выявляемая при ГЦР высокая васкуляризация отражает значительную активацию проангиогенных путей прогрессирования, многие из которых в свою очередь активируются при участии таких тирозинкиназных рецепторов, как RAS, RAF, VEGF, PDGF.

### Нексавар в лечении ГЦР

Регистрация нового мультикиназного ингибитора Нексавара (одобрен FDA – Food and Drug Administration – к применению при ГЦР 16.11.2007) позволяет по-новому взглянуть на проблему лечения ГЦР.

Нексавар (сорафениб) – малая молекула, являющаяся мультикиназным ингибитором, т. е. способна воздействовать на “эффекторные” части сразу нескольких рецепторов. Изначально препарат разрабатывался как ингибитор одного из внутриклеточных сигнальных путей RAF/MEK/ERK [10]. Однако в дальнейшем показано, что сорафениб обладает более широким спектром активности и способен ингибировать активность трансмембранных рецепторов опухолевых клеток (c-kit) и их микроокружения – рецепторов VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) и фактора роста, выделяемого тромбоцитами (PDGF – Platelet-Derived Growth Factor) [11].

Сорафениб способен подавлять рост злокачественных опухолей путем воздействия на нескольких уровнях:

1. Ингибирование трансмембранной передачи стимулирующих сигнала-

- лов в клетку (за счет воздействия на тирозинкиназу c-kit рецептора).
- 2. Ингибирование внутриклеточной передачи сигнала (за счет воздействия на путь RAF/MEK/ERK).
- 3. Подавление ангиогенеза (за счет воздействия на рецепторы VEGF и PDGF).

В экспериментальных исследованиях была показана противоопухолевая активность сорафениба в отношении широкого спектра опухолей. Препарат обладает в большей степени цитостатическим (способностью сдерживать прогрессирование опухоли), чем цитотоксическим (способностью вызывать гибель опухолевых клеток и сокращать размер опухоли) эффектом.

На основании исследований I фазы установлено, что оптимальным режимом дозирования сорафениба является длительный ежедневный прием препарата внутрь по 400 мг 2 раза в сутки [12]. В рекомендованных дозах препарат обычно хорошо переносится больными, и большинство побочных эффектов (слабость, анорексия, кожная токсичность, диарея) имеет слабую или умеренную степень выраженности. Побочные эффекты могут наблюдаться примерно у трети больных, однако выраженные (выше II степени) нежелательные явления при приеме препарата в рекомендованных дозах встречаются редко (менее 10 % случаев) и в основном представлены ладонно-подошвенным синдромом, слабостью и диареей. Биодоступность сорафениба снижается при приеме с пищей, содержащей большое количество жиров, в связи с чем рекомендовано принимать его минимум за час до или через 2 часа после еды.

Впервые эффективность сорафениба при ГЦР продемонстрирована в исследовании I фазы [13], в котором проводилось изучение переносимости, фармакокинетических особен-

ностей и эффективности комбинации доксорубицина и сорафениба в различных дозировках. Из 34 включенных пациентов с различными злокачественными опухолями, не подлежащих стандартному противоопухолевому лечению, 4 имели распространенный ГЦР. При применении доксорубицина в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели и сорафениба по 400 мг дважды в сутки у всех 4 больных ГЦР была достигнута стабилизация болезни, более того, длительность терапии у этих больных превышала один год.

**Исследования II фазы эффективности применения сорафениба при ГЦР**

На основании этих обнадеживающих данных проведено два исследования II фазы по изучению эффективности применения сорафениба при ГЦР. В исследовании Abou-Alfa G.K. и соавт. [14] 137 больным, ранее не получавшим системной терапии по поводу ГЦР, назначали Нексавар по 400 мг дважды в сутки постоянно. В результате у 3 (2,2 %) пациентов достигнуты частичный регресс и еще у 50 (36,5 %) – стабилизация болезни более чем на 16 недель. Следует отметить, что если для всех больных, включенных в исследование, медиана времени до прогрессирования составила 4,2 месяца, то длительность терапии у больных, достигших частичного регресса, была 12,0–14,5 месяцев. Медиана общей выживаемости в данном исследовании составила 9,2 месяца. Отмечена хорошая переносимость лечения. Токсичность III–IV стадий наблюдалась редко и проявлялась слабостью (9,5 %), диарей (8 %), ладонно-подошвенным синдромом (5,1 %).

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы у 96 больных ГЦР проведена сравнительная оценка эффективности комбинаций доксорубицин

60 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели + сорафениб 800 мг/сут постоянно и доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели + плацебо [15]. Результаты этого исследования показали, что добавление Нексавара к доксорубицину позволило достоверно увеличить время до прогрессирования и выживаемость больных ГЦР. Исследование было досрочно прервано после публикации результатов исследования SHARP, продемонстрировавшего значимость применения сорафениба у больных ГЦР. Терапия доксорубицином + плацебо признана неэтичной, и пациентам из этой группы дополнительно к проводимой химиотерапии было предложено начать прием Нексавара. Результаты промежуточного анализа исследования представлены в табл. 1.

**Исследование III фазы SHARP**

Регистрация сорафениба для лечения ГЦР проведена на основании результатов большого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SHARP, впервые доложенного на ASCO-2007 [16]. В исследование включали пациентов с распространенным ГЦР, не получавших ранее системной противоопухолевой терапии по поводу данного заболевания. Для включения в исследование пациенты должны были иметь статус 0–2 по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) и не иметь значимых нарушений печеночной функции (статус A по шкале печеночной функции Child-Pugh). Первичными целями исследования были общая выживаемость и время до прогрессирования, дополнительно оценивалась частота достижения контроля над болезнью (ПР + ЧР + стабилизация ≥ 8 недель).

В исследование были включены 602 пациента (299 – в группу сорафениба и 303 – в группу плацебо). Больные в обеих группах были сопостави-

Таблица 1. Промежуточные результаты сравнительного исследования двух режимов химиотерапии

| Режим лечения         | Медиана времени до прогрессирования, месяцы | Медиана общей выживаемости, месяцы | ПР + ЧР, % |
|-----------------------|---|------------------------------------|------------|
| Нексавар/доксорубицин | 8,5   | 14,0                               | 10,6       |
| Плацебо/доксорубицин  | 2,8   | 5,6                                | 6,3        |

Примечание. ПР – полный регресс; ЧР – частичный регресс.

мыми по основным характеристикам, потенциально способным повлиять на результаты лечения. Для групп сорафениба и плацебо учитывались следующие данные: медиана возраста – 67 и 68 лет, мужчины – 87 и 87 %, статус 0 по ECOG – 54 и 54 %, статус печеночной функции А по Child-Pugh – 95 и 98 %. Предшествующее лечение включало: резекцию печени (19,1 и 20,5 % соответственно), локорегиональную терапию – чрескожные инъекции этанола в опухолевые очаги, химиоэмболизацию, радиочастотную абляцию (38,8 и 40,6 % соответственно), системную терапию (3 и 5 % соответственно).

Исследование было прекращено досрочно после второго промежуточного анализа в связи с явным улучшением общей выживаемости в группе сорафениба (табл. 2).

Повышение выживаемости отмечено во всех подгруппах. К моменту анализа, послужившего основанием для регистрации препарата, в обеих группах умер 321 пациент (в группе сорафениба – 143; в группе плацебо – 178). Таким образом, соотношение риска смерти у пациентов, получавших сорафениб и плацебо, составило 0,69 ( $p = 0,0006$ ), что отражает 44 %-ное относительное повышение выживаемости у пациентов, получавших сорафениб. Медиана общей выживаемости составила 10,7 месяца в группе сорафениба против 7,9 месяца в группе плацебо. Достижение контроля над болезнью отмечено у 43 % больных, получавших сорафениб, что проявлялось статистически значимым увеличением времени до прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования в группе сорафениба составила 5,5 против 2,8 месяца в группе плацебо ( $p = 0,000007$ ). Разумеется, абсолютная прибавка в выживаемости без прогрессирования

и общей выживаемости не была равномерно распределена между всеми пациентами. И, вероятнее всего, у больных, ответивших на лечение, можно ожидать гораздо более длительной выживаемости.

Общая частота развития побочных эффектов (всех степеней) составила 80 % в группе сорафениба и 52 % в группе плацебо. В основном побочные эффекты имели I–II степени выраженности. В группе сорафениба достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) отмечались: развитие диареи, потеря веса, ладонно-подошвенный синдром, алоpecia и потеря аппетита. Диарея III степени зарегистрирована у 8 % больных в группе сорафениба и у 2 % – в группе плацебо. Ладонно-подошвенный синдром III степени – у 8 и 1 % соответственно. Не было отмечено ни одного случая развития IV степени этих видов токсичности. Различий между группами по частоте прекращения лечения вследствие токсичности отмечено не было: 38 и 37 % соответственно.

С учетом того, что у данной популяции больных на фоне имеющихся нарушений печеночной функции, сопутствующих вирусных гепатитов, цирроза печени и т. д. токсичность цитостатической терапии, как правило, более выражена и малопредсказуема, токсический профиль сорафениба выглядит весьма благоприятным.

Следует отметить, что результаты этого исследования и последующая регистрация препарата для лечения ГЦР в Европе и США признаны Американской ассоциацией клинических онкологов одним из основных достижений клинической онкологии за 2007 г. [18]. На ASCO-2008 были доложены результаты исследования SHARP в зависимости от основных факторов, по которым проводилась стратификация (ECOG-статус, нали-

чие макроскопически определяемой сосудистой инвазии опухолью и/или распространение опухоли за пределы печени), а также результаты применения сорафениба у пациентов с алкогольассоциированным ГЦР и предшествующим заболеванием вирусным гепатитом С. В результате этих поданализов было подтверждено, что применение сорафениба эффективно во всех подгруппах больных, выделенных на основании факторов стратификации. Достоверно лучшая выживаемость была в группе сорафениба (по сравнению с плацебо) и у больных с исходным статусом 1 или 2 по ECOG [19] при наличии макроскопически определяемой инвазии опухолью сосудов и/или распространении опухоли за пределы печени [20]. Сорафениб показал свою высокую эффективность и при ГЦР, развившемся на фоне предшествующего вирусного гепатита С [21], и при алкогольассоциированном ГЦР [22].

Результаты исследования SHARP послужили поводом для изменения существующих стандартов лечения ГЦР.

Согласно рекомендациям (2008) национальной сети по внедрению знаний в области онкологии США (NCCN – National Comprehensive Cancer Network), сорафениб должен рассматриваться как вариант лечения в следующих случаях:

- у больных местнораспространенным ГЦР, не подлежащих хирургическому лечению;
- у больных неоперабельным ГЦР, не подлежащих трансплантации печени;
- при метастатическом ГЦР.

При определении показаний к терапии сорафенибом следует помнить, что препарат должен с осторожностью применяться у пациентов с нарушенной печеночной функцией, особенно при повышенном уров-

Таблица 2. Результаты исследования SHARP [17]

| Результаты терапии  | Группа   |         | p        |
|---|----------|---------|----------|
|   | Нексавар | плацебо |          |
| Медиана общей выживаемости, месяцы                              | 10,7     | 7,9     | 0,00058  |
| Медиана времени до прогрессирования, месяцы                     | 5,5      | 2,8     | 0,000007 |
| Частота достижения контроля над болезнью (ЧР + стабилизация), % | 43       | 32      | 0,002    |



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

УВЕЛИЧИВАЕТ  
ОБЩУЮ  
ВЫЖИВАЕМОСТЬ



# Атаковать опухоль

# Спасти пациента

**Компания Байер Шеринг Фарма  
получила приз «Платиновая Унция»  
в номинации «За инновационные разработки,  
представленные на российский рынок».**



**ЗАО «АО Шеринг» — полномочный представитель компании Bayer Schering Pharma в России**  
Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. . . (495) 231 12 00

|                                  |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| Отдел оптовых продаж . . . . .   | (495) 231 12 10 |
| Северо-Западный филиал . . . . . | (812) 331 36 00 |
| Поволжский филиал . . . . .      | (843) 267 61 27 |
| Южный филиал . . . . .           | (863) 295 05 14 |
| Уральский филиал . . . . .       | (343) 355 31 76 |
| Сибирский филиал . . . . .       | (383) 222 18 97 |
| Дальневосточный филиал . . . . . | (4212) 41 42 29 |

[www.bayerscheringpharma.ru](http://www.bayerscheringpharma.ru)

**Нексавар®**  
(сорафениб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

**Информация о препарате НЕКСАВАР (NEKXAVAR)**

Регистрационный номер: № ЛСР-00193. Торговое название препарата: Нексавар. Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Состав: 1 таблетка содержит действующее вещество: сорафениб позитив - 200 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания) вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгиолат, гипромеллоза (5-СР), метилацетат, калий персульфат, гипромеллоза (15-СР) состав оболочки: гипромеллоза, марголан 3350, диоксид титана, оксид железа красный. Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, с одной стороны таблетки выделен логотип компании, с другой стороны - цифра 200. Фармакологическая группа: протополитический препарат, ингибитор тирозинкиназы. Код АТХ: L01XE05. Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной протромбируемости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, первичном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом. Способ применения и дозы: Рекомендуемая стартовая доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Стартовая доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей умеренное количество жира. Таблетки запивают стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может

потребовать временного прекращения или уменьшения дозы сорафениба. При необходимости доза сорафениба может быть снижена до 400-200 мг один раз в сутки. Побочное действие: Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (>10%), часто (>1-10%), нечасто (>1-10%) до <1(10%), Со стороны системы кровообращения: очень часто - лейкопения, лимфопения; часто - anemia, нейтропения, тромбоцитопения; нечасто - нарушение свертываемости крови. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - кровотечения (включая кровотечения из ротовой полости, желудочно-кишечные, реальные, дыхательного тракта, носовые, носового ложа, темной), примыв крови к лицу; часто - повышение артериального давления; нечасто - гипертонической криз, ишемия миокарда или инфаркт миокарда. Со стороны дыхательной системы: часто - одышка; нечасто - риноррея. Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - кожная сыпь, алопеция, папилломоподобная эритема, зуд, прыщи (зуд кожи); часто - акроцианозный дерматит, язва, сухость кожи, шелушение кожи; нечасто - фотодерматит, эритема, мультиформная эритема. Со стороны системы пищеварения: очень часто - диарея, тошнота; часто - мукозит, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, glossодина, диспепсия, дисфагия, рвота, анорексия, запор; нечасто - гастроинтестинальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, повышение уровня билирубина (включая желтуху). Со стороны нервной системы: часто - дисгевзия, парестезия, депрессия; нечасто - тремор (взволнованность). Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгия, миалгия. Со стороны репродуктивной функции: часто - эректильная дисфункция; нечасто - гинекомастия. Аллергические реакции: нечасто - кожные реакции и крапивница. Нарушения лабораторных показателей: очень часто - гипофосфатемия, увеличение уровня липидов и мочевой кислоты; часто - транзиторное повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ); нечасто - дегидратация,

гипонатриемия, транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение международного нормализованного отношения (МНО), гипотиреозидоз. Прочие: очень часто - астения, повышенная утомляемость; часто - триггерабельный синдром, повышение температуры тела; нечасто - присоединение вторичных инфекций. Особые указания: Лечение сорафенибом следует проводить под наблюдением специалиста имеющего опыт применения протополитических препаратов. Во время терапии сорафенибом необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты). Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба были кожные реакции в области конечностей (радио-индуцированная эритема/дисгевзия) и сыпь. В большинстве случаев они были 1 и 2 степени тяжести и проходили, главным образом, в течение первых шести недель лечения сорафенибом. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекратить лечение или изменить дозу сорафениба или, в тяжелых или повторившихся случаях кожных реакций, терапию сорафенибом отменить. У больных, получавших лечение сорафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкой или умеренной характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения сорафенибом следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случае развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при появлении ишемического кризиса, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. Сорафениб может привести к увеличению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровоте-

ния, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. При совместном назначении варфарина и сорафениба у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды протромбиновости или повышения Международного Нормализованного Отношения (МНО). При совместном назначении варфарина и сорафениба необходимо регулярное определение протромбинового времени (МНО), клинически приемлемая протромбиновость. В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии сорафенибом с позиций предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема сорафениба после хирургических вмешательств, очень немногочисленны. Поэтому решение о возобновлении терапии сорафенибом после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны. При возникновении ишемии или инфаркта миокарда следует временно или постоянно прекратить терапию сорафенибом. С осторожностью назначать сорафениб вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием CYP3A4 (например, иринотекан). Во время и как минимум в течение 3-х месяцев после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции. Форма выпуска: Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 200 мг. По 28 таблеток в блистере из ПТПА. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: При температуре не выше 25 С хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Название и адрес изготовителя: Байер Хелскап АГ, Д-31138 Лейпциг, Германия

не билирубина. Терапия сорафенибом противопоказана при тромбозе портальной вены.

В настоящее время ведется ряд исследований II фазы по изучению эффективности и безопасности комбинаций сорафениба с УФТ (UFT), пролонгированной формой октреотида, другими ингибиторами тирозинкиназ рецепторов эпидермального фактора роста (гефитинибом и эрлотинибом), бевацизумабом и сунитинибом. Планируются исследования по адьювантному применению

сорафениба у больных ГЦР, подвергшихся радикальному хирургическому и локорегионарному лечению.

### Заключение

Нексавар (сорафениб) – новый пероральный противоопухолевый препарат, является первым и единственным системным лекарственным средством, одобренным к применению для лечения ГЦР. Нексавар – единственный препарат, который за последние 30 лет продемонстрировал статистически достоверное повышение

общей выживаемости у пациентов с ГЦР, прежде не имевших реальной терапевтической перспективы. Оптимальным режимом дозирования является длительный ежедневный прием препарата внутрь по 400 мг 2 раза в сутки.

Препарат показал хорошую переносимость. Побочные эффекты, которые наблюдались у пациентов на фоне лечения Нексаваром, как правило, имели слабую или умеренную степень выраженности и редко приводили к отмене препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745–50.
2. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: Clues for the best strategy. *Hepatology* 2000;31:1019–21.
3. Nerenstone SR, Ihde DC, Friedman MA. Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 1988;15:1.
4. Lai CL, Wu PC, Chan GC, et al. Doxorubicin vs. no antitumor therapy in an inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62:479.
5. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancer* 2007;109:1384–90.
6. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systemic review of randomised controlled trials. *Ann Oncol* 1997;8:117.
7. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, et al. Review article: overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma – an impossible meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:111.
8. Roberts RL, Gore GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2005;25:212–25.
9. Boyault S, Rickman DS, de Reyniis A, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007;45:42–52.
10. Hilger RA, Scheulen ME, Strumberg D. The Ras-Raf-MEK-ERK pathway in the treatment of cancer. *Onkologie* 2002;25:511–18.
11. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral anti-tumor activity and targets the Raf/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099–109.
12. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:965–72.
13. Richly H, Henning BF, Kupsch P, et al. Results of a Phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors. *Ann Oncol* 2006;17(5):866–73.
14. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4293–300.
15. Abou Alfa GK, Johnson P, Knox J, et al. Preliminary results from a phase II, randomized, double-blind study of sorafenib plus doxorubicin versus placebo plus doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2007;5(4 Suppl.):259, abstr. 3500.
16. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2007;25(18S):LBA1.
17. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New Engl J Med* 2008;359:378–90.
18. Gralow J, Ozols RF, Bajorin DF, et al. Clinical Cancer Advances 2007: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening – A Report From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26:313–25.
19. Raoul J, Santoro A, Beaugrand M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to ECOG performance status: A subanalysis from the SHARP trial. *ASCO 2008, abstr. 4587.*
20. Sherman M, Mazzaferro V, Amadori D, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and vascular invasion or extrahepatic spread: A subanalysis from the SHARP trial. *ASCO 2008, abstr. 4584.*
21. Bolondi L, Caspary W, Bennouna J, et al. Clinical benefit of sorafenib in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Subgroup analysis of the SHARP trial. Program and abstracts of the 2008 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium. Orlando, Florida 2008, abstr. 129.
22. Craxi A, Porta C, Sangiovanni A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with alcohol-related hepatocellular carcinoma: A sub-analysis from the SHARP trial. *ASCO 2008, abstr. 15591.*