



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

СЕНТЯБРЬ 2023 № 4 (54)

слово редактора



Николай Владимирович ЖУКОВ

Д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Дорогие коллеги!

Вот и подходит к концу лето, которое, как правило, ассоциируется у обычных людей с долгожданными поездками в отпуск и приятным отдыхом на даче, то есть со снижением рабочей активности. Но у заболеваний, с которыми мы боремся, к сожалению, нет отпускного периода, а значит, нет его и у нас.

Новый номер газеты, который вы держите в руках, как обычно, содержит достаточно широкий спектр информации из самых разных областей, связанных с нашей профессиональной деятельностью. Есть здесь и обзоры выступлений на прошедших конференциях, в том числе обещанные нашим читателям обзоры докладов с недавно состоявшегося онкологического форума «Белые ночи».

Есть весьма интересный (и острый) взгляд нашего коллеги на ситуацию, сложившуюся с обеспечением противоопухолевой терапией. Мы уже не раз касались этой проблемы в газете и вернулись к ней в связи с так называемой сентябрьской реформой системы обязательного медицинского страхования.

Есть интересные обзоры, касающиеся сопроводительной терапии и борьбы с осложнениями при использовании современных противоопухолевых препаратов.

Надеемся, что каждый из вас найдет для себя в этом номере что-то интересное и полезное, а возможно, захочет вступить в дискуссию с авторами статей или развить высказанные ими мысли.

ГЕНЕРАЛЬНАЯ ЛИНИЯ

Состояние онкологической помощи в Российской Федерации

Так назвал свое выступление на IX петербургском международном форуме «Белые ночи — 2023» академик А.Д. Каприн, генеральный директор НМИЦ радиологии, главный внештатный онколог Минздрава России. Андрей Дмитриевич представил основные цифры заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в нашей стране, а также рассказал об основных мерах, предпринимаемых онкологической службой для снижения этих показателей. Предлагаем вниманию читателей обзор основных положений данного доклада, подготовленный нашим корреспондентом — к.м.н. Александром Рыловым.

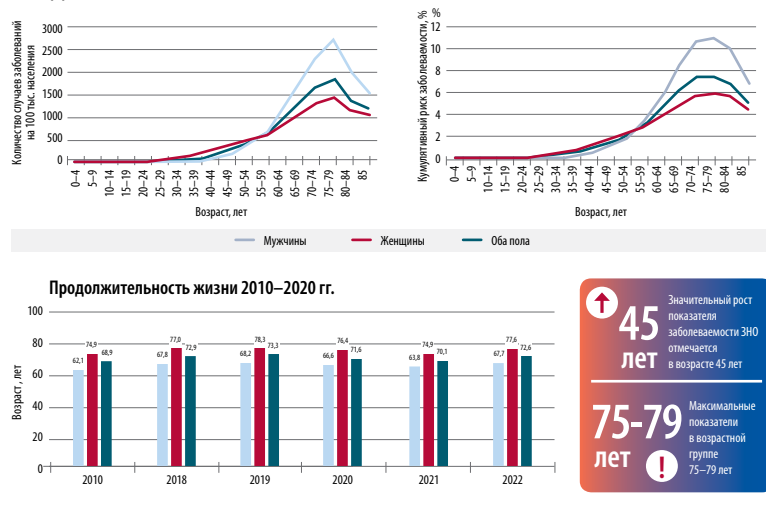
ПИК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

По словам А.Д. Каприн, в 2022 году заболеваемость всеми видами злокачественных новообразований (ЗНО) в нашей стране оказалась значительно ниже, чем в развитых западных государствах. Так, у нас она составила 428 случаев на 100 тыс. населения, а, например, в Германии, Канаде, Франции, США и Великобритании — 750, 726, 716 и 689 случаев соответственно.

Смертность от всех видов ЗНО в России также оказалась значительно — чуть ли не вдвое! — ниже. В нашей стране от ЗНО в 2022 году умерли 624 тыс. больных, а в Германии, Канаде, Франции, США и Великобритании 1,09 млн, 1,06 млн, 1,04 млн, 1,01 млн и 0,98 млн соответственно.

Но чем же объясняется столь значительная разница? Прежде всего, заметим от себя, дело в том, что абсолютные цифры вообще нельзя сопоставлять, поскольку в разных странах разная численность населения. Когда речь идет о распространенности ЗНО или смертности от них, корректным будет сопоставление соответствующих цифр на 100 тыс. населения. Просто в России проживают 145, а в США — 320 млн. Понятно, что среди американцев будет больше и абсолютное число умерших. Тем не менее эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), игнорируя очевидное требование сравнительной статистики, объясняют низкую смертность от ЗНО в России тем, что дело тут не столько в медицине, сколько

РИС. 1. ПОВОЗРАСТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗНО И ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ



Продолжение на с. 2 ▶

НОВОСТИ

Можем же, когда хотим!

Мы часто считаем, что наши работы остаются незамеченными на Западе. Но, оказывается, действительно успешные исследования и исследователи вполне могут попасть в ленты зарубежных медицинских новостных агрегаторов. Например, вот этот информационный материал о работе российских ученых был составлен и опубликован 14 июня 2023 года на портале Targeted Oncology его главным редактором Николь Такер (Nichole Tucker) под названием «Триплет пролголимаба демонстрирует обнадеживающую эффективность и безопасность при запущенных формах рака шейки матки».

Согласно результатам II фазы клинического исследования CAESURA комбинация пролголимаба в сочетании с бевацизумабом и дублетной химиотерапией на основе платины продемонстрировала многообещающую эффективность и адекватный профиль безопасности у пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки.

Пролголимаб представляет собой высокоаффинное человеческое моноклональное антитело IgG1 к PD-1 рецептору. При его ингибировании

происходит двойная блокада сигнального пути PD-1 (включающего лиганды PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или иммунных клетках), в результате чего размер объемного образования уменьшается. В предыдущем исследовании I фазы монотерапии пролголимабом в популяции с распространенной солидной опухолью были показаны эффективность, безопасность и специфика фармакокинетики пролголимаба, особенно у пациенток с распространенной меланомой. Теперь же, благодаря исследованию II фазы CAESURA, проводившемуся

под руководством члена-корреспондента РАН Людмилы Григорьевны Жуковой, заместителя директора МКНЦ им. А.С. Логинова по онкологии, стало известно другое потенциальное показание к применению пролголимаба — рак шейки матки.

В многоцентровом открытом исследовании II фазы CAESURA участвовала одна группа из 58 пациенток в возрасте 18 лет и старше с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки. Все они получили до 6 циклов лечения указанной выше комбинации.

Пролголимаб вводили в дозе 3 мг/кг вместе с бевацизумабом (15 мг/кг) и химиотерапией на основе платины, включавшей паклитаксел (175 мг/м²), цисплатин (50 мг/м²) и карбоплатин, доза которого рассчитывалась в зависимости от показателя площади под кривой 5 (AUC — area under curve). Лечение как пролголимабом, так и бевацизумабом продолжалось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Окончание на с. 12 ▶

Состояние онкологической помощи в Российской Федерации

◀ Продолжение, начало на с. 1

в демографии. Так, например, ожидаемая средняя продолжительность жизни в России в 2022 году составляла 67 лет для мужчин и 77 для женщин. В то же время максимальные показатели заболеваемости ЗНО приходятся на 75–79 лет, после чего она снижается, приближаясь в возрасте 85 лет к показателям, характерным для людей 60–64 лет (рис. 1).

В то же время в Германии прогнозируемая средняя продолжительность жизни в 2022 году составляла 78 лет для мужчин и 83 года — для женщин. В Канаде, Франции, США и Великобритании этот показатель для обоих полов соответствовал 84, 82, 80 и 81 году соответственно. Таким образом, граждане этих государств доживают до максимального пика заболеваемости ЗНО и могут даже пережить его. Российские же мужчины с их ожидаемой продолжительностью жизни в 67 лет в большинстве своем до этого пика не доживают, а россиянки, если даже и дотягивают, то лишь до первой половины пика (он приходится на 75–79 лет, а наши женщины живут в среднем до 77).

Именно этим, а не более здоровой генетикой, лучшей профилактикой и выявляемостью ЗНО объясняются значительно более низкая заболеваемость и смертность от онкологической патологии в России по сравнению с западными странами.

НЕГАТИВНОЕ ЛИДЕРСТВО

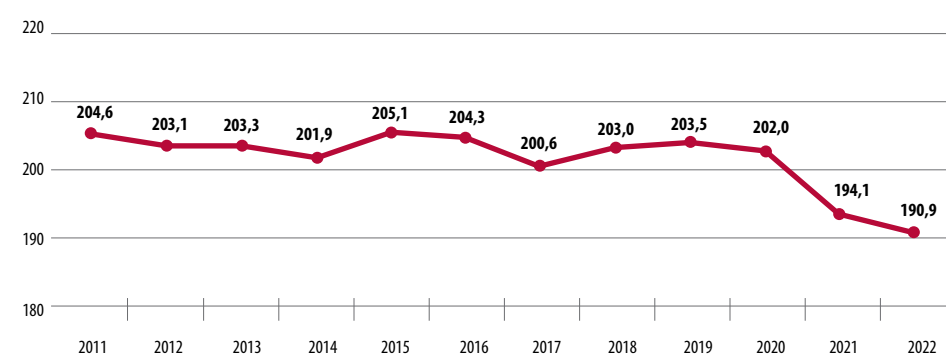
Несмотря на то что средние показатели заболеваемости и смертности, приведенные выше, оказались ниже наблюдаемых в развитых странах, к сожалению, по заболеваемости и смертности от некоторых видов ЗНО в 2022 году россияне заметно опередили своих соседей на Западе. Из самых распространенных онкологических заболеваний, по которым мы оказались в лидерах по смертности, можно прежде всего назвать рак шейки матки (7,5 случая на 100 тыс. населения России против 4,9 случая в Германии), а также рак губы, полости рта и глотки (6,3 случая в РФ против 3 случая в Германии).

Высокая смертность от рака шейки матки, по мнению докладчика, обусловлена тем, что прививки против вируса папилломы человека (ВПЧ) в нашей стране так и не включены в национальный календарь вакцинации, а иммунизация по региональным программам проводится в недостаточном объеме. Что же касается рака губы, полости рта и глотки, то здесь, возможно, все дело в недостаточной онкологической настороженности стоматологов.

«Продолжительность жизни россиян вообще растет очень медленно, — пояснил Андрей Дмитриевич. — Например, в 2010 году этот показатель составлял для мужчин 63 года, а для женщин — 75 лет (против 67 и 77 лет соответственно в 2022 году). Поэтому в ближайшие годы российские показатели онкологической заболеваемости и смертности не продемонстрируют быстрого роста, однако будут постепенно увеличиваться. Готовиться к такому росту нужно уже сейчас. Для этого необходимо укрепить нашу онкологическую службу, особенно ее амбулаторное звено. Тем более что сделанные сотрудниками НМИЦ радиологии прогнозы показали: рост заболеваемости отдельными видами ЗНО (в том числе раком предстательной и молочных желез) в ближайшие годы будет ускоряться опережающими темпами по сравнению с другими опухолями».

Вот почему, по мнению руководителя онкологической службы, важнейшим направлением ее развития, как и в предыдущие годы, должно стать усовершенствование диспансерного наблюдения (ДН) пациентов, уже страдающих ЗНО, а также людей с высоким риском онкологической патологии и с предраковыми заболеваниями, дополненное скринингом на ранние стадии ЗНО в рамках такого наблюдения. Определенных успехов в этой работе добиться уже удалось, но они не должны стать поводом для самоуспокоения, считает докладчик.

РИС. 2. ЧИСЛО УМЕРШИХ ОТ ЗНО В РОССИИ НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ



ПО ПЛАНУ И ПО ФАКТУ

Доля ЗНО, выявленных на I–II стадиях, в процентном отношении к диагностированным на любых стадиях с 2015-го по май 2023 года повышалась хотя и медленно, но зато непрерывно: с 53,7 до 60 % (за исключением вполне объяснимого провала в ковидном 2020-м), в то время как план на 2022 год составлял 57,9 %, а по итогам 2023 года — 58,2 %.

Удельный вес онкологических больных, состоящих на учете 5 лет и более, в процентном отношении к пациентам со ЗНО, состоящим на учете любое число лет, с 2015-го по май 2023 года вырос с 52,9 до 59,3 % при плане на 2023 год 57,2 %. Одногодичная же летальность за тот же срок сократилась с 23,4 до 19,8 % при плане по итогам этого года 19,6 %.

Наконец, число умерших от ЗНО в России на 100 тыс. населения с 2011 по 2019 год оставалось примерно на одинаковом уровне — от 204,6 до 203,5 человек ежегодно. Но в 2020 году этот показатель начал быстро уменьшаться — с 202,0 до 190,9 смертей в 2022 году (рис. 2).

Примечательно, что именно в 2020-е годы работа российской онкологической службы по улучшению ДН активизировалась. Так, доля соответствующих пациентов, прошедших обследование или лечение в текущем году, в числе всех состоящих под наблюдением у онколога при плане 70 % на 2022 год составила по факту 75 %. По состоянию на май 2023 года превышение фактически достигнутого показателя (41,4 %) по сравнению с запланированным (31,3 %) оказалось еще выше.

В целом же с 2016 по 2022 год число больных ЗНО, состоящих под диспансерным наблюдением, выросло с 3,4 до 4,0 млн. Согласно 17-летнему прогнозу, этот показатель увеличится до 4,1 млн в 2025 году и до 4,9 млн еще через 5 лет.

Разумеется, улучшение ДН онкологических больных не было единственной причиной позитивных сдвигов в их лечении за послед-

ние годы. Но нет сомнений, что повышение эффективности диспансеризации внесло свой весомый и плодотворный вклад, подчеркнул А.Д. Каприн.

ГЛАВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Учитывая, насколько важно повышение качества ДН в борьбе за здоровье и жизни пациентов со ЗНО, онкологическая служба постоянно контролирует реализацию диспансерных программ в медучреждениях России, в том числе в ходе выездных мероприятий специалистов НМИЦ радиологии.

Признавая существование ряда проблем в ДН, в том числе и серьезных, руководители онкологической службы принимают меры для их решения.

Главные проблемы таковы:

- не соблюдаются установленные правила ДН за онкологическими больными, в том числе относящиеся к графику диспансерных наблюдений, то есть нарушается приказ Минздрава России № 548н «Об утверждении порядка ДН за взрослыми с онкозаболеваниями»;
- назначается неполный перечень медицинских услуг, предусмотренных в рамках ДН;
- не проводятся повторные консультации онколога после завершения всех обследований в рамках ДН, в ходе которых пациент должен получить итоговые рекомендации по дальнейшим обследованиям, лечению, образу жизни и т.д.

В качестве ключевого показателя эффективности диспансерного наблюдения онкологических больных следует рассматривать удельный вес пациентов со ЗНО, состоящих на учете у онколога 5 лет и более

Академик А.Д. Каприн обозначил следующие пути решения указанных проблем, предложенные специалистами НМИЦ радиологии:

- самое главное — осуществлять постоянный контроль за соответствием выполнения диспансеризации нормам приказа Минздрава России № 548;
- повысить качество и полноту сбора данных о диспансеризации, чтобы обеспечить надлежащее качество такого обследования индивидуально для каждого пациента;
- следить за тем, насколько полно в ходе ДН выполняются процедуры выявления ЗНО, для подтверждения диагноза или исключения прогрессирования заболевания в дальнейшем с целью увеличения общей и безрецидивной выживаемости онкологического больного;
- регулярно проводить сверку данных о числе состоящих на диспансерном наблюдении

между реестрами онкологического диспансера, медицинских организаций и базой данных ФОМС;

- ежемесячно сверять и анализировать информацию о подлежащих ДН онкологом, а также о посетивших врача в рамках диспансеризации и не сделавших этого;
- проводить на регулярной основе совещания по разбору случаев недостаточного охвата ДН пациентов при участии представителей региональных органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья, медицинских организаций и обязательно — главных региональных внештатных специалистов-онкологов с последующим принятием управленческих решений;
- усовершенствовать отечественные клинические рекомендации по ведению пациентов с разными типами ЗНО, чтобы мероприятия, входящие в ДН, были представлены в этих документах четко, на современном уровне, с наиболее убедительной доказательной базой.

В числе регионов, где по состоянию на май 2023 года не были достигнуты плановые значения показателей, докладчик назвал Удмуртскую республику, Бурятию, Пермский край, Кировскую и Нижегородскую области.

АКТУАЛЬНАЯ ЗАДАЧА

Следующее важное направление повышения эффективности лечения онкологических больных — это более широкое использование молекулярно-генетического профилирования опухолей для определения их биологических подтипов. К сожалению, российские онкологи (особенно в регионах) нередко еще лечат больных только на основании классификации TNM, а потому не могут обоснованно включить в терапию ЗНО таргетные и иммуноонкологические препараты. Актуальная задача онкологической службы — разобраться в причинах такой ситуации и найти пути ее решения.

«Почему это так важно для нас? — задал вопрос аудитории Андрей Дмитриевич. — Клинические исследования доказали, что терапия с учетом молекулярного профиля опухолей оказывалась намного результативнее по сравнению с лечением без проведения таких анализов».

Метаанализ в группах монотерапии исследований второй фазы при участии 32 149 пациентов с разными типами ЗНО показал следующее:

- персонализированная стратегия была независимым прогностическим фактором лучших исходов и меньшего числа смертей, вызванных токсичностью;
- лечение, подобранное с учетом геномных маркеров, демонстрирует лучшие исходы по сравнению с терапией с использованием белковых маркеров.

Среди новейших технологий, входящих в онкологическую практику и существенно повышающих эффективность борьбы с ЗНО, Андрей Дмитриевич успел остановиться только на применении искусственного интеллекта (ИИ) в системе раннего выявления рака легкого (РЛ). Результаты пилотного проекта

Окончание на с. 12 ▶

Персонализированная терапия как новая стратегия лечения хронической боли в онкологии

Вопросы терапии хронического болевого синдрома (ХБС) у онкологических пациентов сохраняют свою остроту и актуальность, а современные научные достижения привели к пересмотру прежних подходов к проблеме купирования боли в онкологической практике. Предлагаем вашему вниманию обзор выступлений и публикаций на эту тему ведущего в нашей стране специалиста по данной проблеме — доктора медицинских наук Гузели Рафаиловны Абузаровой, подготовленный нашим корреспондентом — кандидатом медицинских наук Александром Рыловым.

Гузел Рафаиловна АБУЗАРОВА

Д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого РМАНПО, руководитель Центра паллиативной помощи онкологическим больным ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена», Москва



МАСШТАБНАЯ ПРОБЛЕМА

О важности поиска и внедрения новых стратегий борьбы с болью говорят даже сухие цифры. В 2019 году в России на учете состояли 3 928 000 пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), их 5-летняя выживаемость составила 55,3 %, годовая летальность — 21,7 %, умерли от ЗНО 294 400 пациентов. Исходя из этих данных, число пациентов с ХБС складывается из 90 % от умерших за 2019 г. (это 265 тыс.) и 55 % получающих противоопухолевое лечение (около 1 млн 75 тыс.) В целом выходит, что более 1 млн 300 тыс. пациентов (без учета находящихся в ремиссии 5 лет и более) нуждаются в лечении болевого синдрома. Следовательно, в одном только 2019 году в нашей стране значительно больше миллиона онкологических пациентов нуждались в обезболивающем лечении, и за прошедшие годы меньше их не стало. Это значит, что речь идет о медико-социальной проблеме огромного масштаба!

Алгоритм терапии ХБС у онкологических пациентов был разработан около 25 лет назад. Согласно так называемой лестнице обезболивания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) оно должно проводиться в зависимости от интенсивности боли. Однако благодаря многочисленным исследованиям, проведенным за последние четверть века, расширилось понимание причин боли в онкологии, появились новые препараты для ее ремиссии, причем их количество быстро растет.

Возникли инновационные методики лечения ЗНО и новые противоопухолевые средства, использование которых сопровождается регрессией боли. Кроме того, результаты лечения большинства онкологических больных кардинально улучшились. Сегодня многие из них преодолевают 5-летний рубеж выживаемости, что предполагает (по крайней мере у части пациентов) более длительный поединок с болью. Появился отдельный контингент онкологических больных — пациенты, перенесшие противоопухолевое лечение и находящиеся в стойкой ремиссии.

Так возникли необходимые условия для пересмотра рекомендаций по терапии боли в онкологической практике с учетом современных реалий и возможностей. Работа над новыми рекомендациями ВОЗ длилась более 5 лет и была закончена в 2018 г. В феврале 2019 г. документ под названием «Рекомендации ВОЗ по фармакологическому и лучевому лечению онкологической боли у взрослых пациентов и подростков» стал доступен на сайте ВОЗ.

В нашей стране клинические рекомендации (КР) «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» были разработаны двумя годами раньше и размещены в рубрикаторе Минздрава в 2016 г. Хотя эти рекомендации касаются терапии боли у всех паллиативных пациентов, а не только онкологических, они по сей день остаются основополагающим документом для лечения ХБС у больных нашего с вами профиля. Обновленная версия этих рекомендаций от 2021 г. появилась в феврале 2023 г. на официальном сайте Минздрава. Идет работа над созданием весьма востребованных сегодня КР, регламентирующих терапию боли у онкологических пациентов паллиативного профиля. Современные рекомендации основаны на новой стратегии терапии ХБС, которая позволяет подобрать наиболее эффективные схемы обезболивания с минимальным числом нежелательных явлений (НЯ).

ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ

На раннем этапе диагностики ЗНО на боль (как правило, слабую или умеренную) жалуются 50 % пациентов, а на поздних стадиях ее распространенность возрастает до 75 %. Недавний метаанализ показал, что частота ХБС у перенесших противоопухолевое лечение составляет в среднем 33 %.

Чаще всего боль выявляется при злокачественных новообразованиях:

- головы и шеи (67–91 %);
- предстательной железы (56–94 %);
- матки (30–90 %);
- мочеполовой системы (58–90 %);
- молочной железы (40–89 %);
- поджелудочной железы (72–85 %).

Боль, обусловленная противоопухолевой терапией, как правило, имеет нейропатический характер. Частота ее возникновения зависит от вида проводимого лечения:

- послеоперационный ХБС — 10–30 %;
- химиоиндуцированная периферическая полинейропатия — 60–68 %;
- боль, обусловленная радиотерапией, — 10–15 %.

Как известно, боль делят на острую и хроническую. Острой считается боль, обусловленная основным заболеванием или травмой и прекращающаяся по мере выздоровления и заживления ран. Если боль беспокоит

в течение 3 месяцев и более, речь уже идет о ХБС. Теперь она становится самостоятельной болезнью и может продолжаться даже после устранения вызвавшей ее причины.

Кроме острой и хронической в онкологии выделяют еще один особый вид боли — прорывную, а именно эпизоды сильной боли у пациентов, получающих опиоидную терапию в режиме, который сдерживает ХБС на уровне

При этом следует учитывать, что 30 % — это приемлемый уровень слабой боли, не оказывающей значимого влияния на качество жизни. Поэтому при терапии умеренной и сильной боли следует стремиться не к купированию ее до нуля, а к достижению приемлемого уровня в 20–30 %. В диагнозе следует указать причину и происхождение боли (нейропатическая, ноцицептивная, смешанного генеза).

30 % — приемлемый уровень слабой боли, почти не влияющей на качество жизни. Умеренную и сильную боль нужно стремиться купировать не до нуля, а до приемлемого уровня в 20–30 %

слабой боли. Контроль за прорывами боли осуществляют короткодействующими препаратами. Это способствует лучшему управлению такой болью и не требует коррекции доз пролонгированных опиоидов.

Наиболее востребована в клинической практике патогенетическая классификация боли, опубликованная в последних рекомендациях ВОЗ–2018 (табл.).

Первичная оценка и систематический мониторинг боли у онкологического пациента требуют уточнения следующих данных:

1. Число и локализация очагов боли.
2. Длительность предшествующего болевого анамнеза.
3. Эффективность предшествующей анальгетической терапии.
4. Применяемые анальгетики.
5. Влияние боли на физическую активность, а также на продолжительность ночного сна, на возможность приема пищи и пр.

Для оценки интенсивности боли и эффективности лечения прибегают к нумерологической оценочной шкале (НОШ) или визуальной аналоговой (ВАШ). Пациенту предлагают отметить восприятие боли на шкале, что позволяет выразить оценку в баллах или процентах от 0 до 100 %. При сопоставлении полученных данных с клинической картиной и результатами инструментального обследования определяется степень интенсивности боли: слабая — от 0 до 40 %, умеренная — от 40 до 70 %, сильная — от 70 до 100 %.

БЕЗБОЛЕВАЯ ФОРМА

ХБС при онкологическом заболевании возникает в результате прорастания опухоли и (или) сдавления ею окружающих здоровых тканей и структур нервной системы. К тому же опухоль выделяет множество токсинов, которые возбужденная нервная система воспринимает как альгогены. Болевые рецепторы взаимодействуют с продуктами метаболизма опухолевых клеток, медиаторами повреждения или воспаления тканей — в результате происходит сенситизация нервной системы по типу аллергической реакции, благодаря чему даже небольшие импульсы воспринимаются как болевые.

Важно, что боль при онкологической патологии лишена биологической целесообразности, поскольку не выполняет защитной функции. Напротив, при ее длительном существовании формируется извращенное патологическое восприятие болевых импульсов, ведущее к нарушениям функций органов и систем в организме больного.

Клиническая картина боли зависит от пораженного органа, конституции пациента, его психики и индивидуального порога болевой чувствительности. Более 70 % людей с генерализованными формами опухолевого процесса отмечают более двух патофизиологических видов болевых ощущений. Помимо соматических расстройств одной из причин боли при онкологической патологии служат психогенные реакции, способные

Продолжение на с. 4 ►

Основные типы болевых синдромов в онкологии

Тип боли		Нейрональный механизм	Примеры
Ноцицептивная	Соматическая	Стимуляция болевых рецепторов нормальных окончаний чувствительных нейронов	Метаастазы в кости
	Висцеральная		Растяжение капсулы печени
Нейропатическая	Компрессия нерва	Возбуждение <i>nervi nervorum</i> , сниженный порог возбуждения чувствительных нейронов; деафферентационная боль	Компрессия седалищного нерва при метастазах в кости позвоночника на уровне L4, L5, S1
	Повреждение нерва	Периферическая; сниженный порог возбуждения чувствительных нейронов; деафферентационная боль	Инфильтрация опухоли в плечевое сплетение
		Центральная; повреждение структур ЦНС	Сдавление опухолью спинного мозга
		Смешанный тип при повреждениях центральной и периферической нервной системы	Центральная сенситизация из-за непрекращающейся периферической нейропатической боли
Симпатически поддерживаемая боль	Дисфункция симпатической системы	ХБС после перелома или другой травмы	

Персонализированная терапия как новая стратегия лечения хронической боли в онкологии

◀ Продолжение, начало на с. 3

провоцировать или усилить болевые ощущения у пациентов. Само противоопухолевое лечение также может становиться причиной боли. Например, после удаления ЗНО у 10–20 % пациентов развиваются постоперационные рубцы или спайки, из-за которых может возникать боль, в том числе нейропатическая. Другой пример — постмастэктомический болевой синдром, когда молочная железа уже удалена и проведена реконструктивная операция, а спустя 3 месяца появляется невыносимая боль. Она связана с тем, что происходит регенерация пересеченных нейрональных структур и возникают микроневромы, которые становятся источником сильной боли.

После химиотерапии практически всегда развиваются двигательные и сенсорные нарушения — как с выпадением, так и усилением чувствительности (нейропатическая боль по типу герпетической невралгии, когда больные не могут прикоснуться к соответствующей области).

И все же, в отличие от слабости, которая является обязательным симптомом метастатического рака, боль у онкологических пациентов встречается не всегда. В нескольких процентах случаев встречаются безболевые формы даже очень распространенных опухолевых процессов. От чего это зависит — пока остается тайной. Возможно, существует наследственная предрасположенность, генетический полиморфизм восприятия нейропатической боли. Сейчас этот вопрос активно изучается. Описано уже порядка 20 генов, ответственных за восприятие боли и реакцию на обезболивающие препараты, в том числе опиоидные.

ЛЕСТНИЦА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Упомянутая выше лестница обезболивания ВОЗ, разработанная в 1986 г., остается признанным и полезным обучающим инструментом, но больше не является строгим протоколом лечения онкологической боли. Эта лестница обучала врачей безопасно и эффективно применять основные лекарства, но она в значительной степени устарела после внедрения новых методов противоопухолевой терапии, в том числе при распространенных ЗНО, новых лекарственных форм обезболивающих и новых технологий борьбы с болью (например, при метастатическом поражении костей), которые не были доступны четверть века назад,

Онкологических пациентов с ХБС можно разделить на пять групп:

1. Находящиеся в длительной ремиссии после противоопухолевой терапии.
2. Получающие радикальную терапию.
3. Получающие паллиативную противоопухолевую терапию в связи с генерализованными ЗНО.
4. Паллиативные больные с генерализованным ЗНО, возможности терапии которого исчерпаны.
5. Паллиативные пациенты в терминальной стадии опухолевого процесса (боль в конце жизни).

При лечении больных с ХБС в длительной ремиссии после противоопухолевого лечения, а также первичных пациентов на радикальной терапии необходимо учитывать их благоприятный прогноз и длительность жизни. В тактике терапии ХБС следует приоритетно использовать неопиоидные анальгетики (НПВП, метамизол натрия, парацетамол), а опиоиды применять только в особых ситуациях (при непереносимости или противопоказаниях к использованию неопиоидных препаратов).

Поскольку в этой группе пациентов достаточно часто (от 40 % случаев) встречается нейропатический болевой синдром, в первой линии терапии необходимо применять таргетные антинейропатические средства: антиконвульсанты (габепентиноиды, прегабалин и габапентин) и/или антидепрессанты (трициклические или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина).

При периферической полинейропатии больному назначают местные анестетики (например, лидокаин в виде пластыря или крема или капсаицин 8 % в виде пластырей). На второй линии терапии целесообразно назначать комбинацию опиоидного анальгетика трамадола и препаратов первой линии (габепентиноидов) и только при их недостаточной

Пациентам с благоприятным прогнозом жизни крайне важно включать в план терапии боли немедикаментозные методы, расширять физическую активность, использовать возможности психотерапии и методик расслабления.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Параллельно с фармакологическими методами обезболивания необходимо в полной мере использовать возможности противоопухолевого лечения. К ним относятся:

1. Радиотерапия (один из самых эффективных методов контроля боли при метастатическом поражении костей).
2. Ортопедические операции для стабилизации поврежденных метастазами костей скелета.
3. Стентирование желчных протоков, моче-

успешно апробирован метод терапии хронической боли с использованием инертного газа ксенона, хорошо зарекомендовавший себя у онкологических пациентов с умеренной болью. Продолжается исследовательская работа по терапии тяжелых болевых синдромов с использованием имплантируемых программируемых интратекальных морфиновых помп. Всего с 2013 по 2022 г. проведено 236 имплантаций у 220 пациентов с онкологической и неонкологической болью; у 16 больных помпы установлены повторно из-за замены по сроку службы насосов. Примечательно, что 2 пациентки с помпами родили здоровых детей (8 баллов по шкале Апгар). Все эти меры способствуют не только уменьшению боли, но и повышению качества жизни пациентов, снижению доз обезболивающих препаратов и уменьшению их побочных эффектов

ХБС У ВЗРОСЛЫХ ОНКОБОЛЬНЫХ

Согласно рекомендациям RUSSCO — 2023, у взрослых (в том числе пожилых) и подростков в качестве стартовой терапии болевого синдрома онкологического генеза следует использовать НПВП, пептидные анальгетики, парацетамол и опиоиды как в виде монотерапии, так и в комбинации в зависимости от клинической оценки и интенсивности боли для достижения быстрого, эффективного и безопасного ее контроля. Необходимо отметить очень важное правило — сила стартового анальгетика должна соответствовать интенсивности боли у пациента.

Для лечения боли слабой интенсивности используются неопиоидные анальгетики. Данная группа препаратов представлена «чистыми» анальгетиками (парацетамол, метамизол) и НПВП (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, кеторолак, кетопрофен, лорноксикам, нимесулид, мелоксикам, целекоксиб и т. д.), ингибирующими циклооксигеназы и образование простагландинов в центральной нервной системе (ЦНС) и периферических тканях. Ненаркотические анальгетики парацетамол и метамизол, а также кеторолак оказывают практически исключительно центральное анальгетическое действие и не обладают клинически значимым противовоспалительным эффектом. В свою очередь, НПВП за счет периферического компонента действия уменьшают перифокальное воспаление, отек и сдавление тканей (рис. 1). НПВП являются ко-анальгетиками и препаратами выбора в терапии костно-мышечной боли, в том числе связанной с метастазами. Согласно рекомендациям для терапии онкологической боли умеренной интенсивности показано назначение слабых или сильных опиоидов в малых дозах, в том числе в комбинации с ненаркотическими анальгетиками/НПВП, пептидными анальгетиками (рис. 2).

Боль сильной интенсивности требует применения сильных опиоидных анальгетиков. Морфин — наиболее широко применяемый препарат для терапии ХБС онкологического генеза. Могут использоваться пероральные формы морфина с немедленным (таблетки, раствор для приема внутрь) или модифицированным (таблетки и капсулы) высвобождением. Каждому пациенту доза препарата титруется до наименьшей эффективной и удовлетворительно переносимой. Фентанил в форме ТТС (пластыря) наиболее подходит больным со стабильной потребностью в опиоидах. Является терапией выбора у пациентов с нарушением глотания, обструкцией ЖКТ, плохой переносимостью морфина, низким комплаенсом к пероральной терапии морфином или другим опиоидами (рис. 3).

РИС. 1. ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ СЛАБОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ



эффективности переходить на сильные опиоиды (тапентадол, оксикодон, морфин).

Рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) предусматривают выяснение рисков развития опиоидной зависимости у этой категории пациентов и контроль соблюдения режима приема препаратов. Назначая опиоидные анальгетики, необходимо оценить потенциальную опасность и пользу этих сильнодействующих средств.

Основные принципы современного использования опиоидов у онкологических пациентов с благоприятным прогнозом жизни таковы:

1. Первостепенное значение в борьбе с ХБС имеют неопиоидная терапия и немедикаментозные методы лечения боли, такие как НПВС и/или Тафалгин (пептидный анальгетик для лечения умеренного и сильного болевого синдрома).
2. Опиоиды должны использоваться лишь при условии, что преимущества их применения в купировании боли и расширении физической активности перевешивают риски их применения.
3. Лечение начинают с препаратов с наименьшим наркотическим потенциалом (трамадол + парацетамол, трамадол, тапентадол).
4. Перед началом применения опиоидов необходимо обсудить с пациентом и его родственниками цели лечения и обозначить возможность отмены данных препаратов, если польза от их приема будет ниже, чем риск побочных эффектов.
5. Назначать опиоиды следует в самых низких эффективных дозах.
6. Необходим постоянный мониторинг эффективности терапии и ее побочных эффектов, а также обсуждение с пациентами целесообразности длительной опиоидной терапии (каждый месяц или чаще).
7. При отмене опиоидов дозу препарата следует снижать ступенчато в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2018) о терапии онкологической боли.

точников, желудка, кишечника и других полых органов.

4. Внутриаартериальная химиоэмболизация опухолей.
5. Внутривенная фотодинамическая и другие виды подобной же терапии.
6. Внутривенная химиотерапия при канцероматозе брюшины.
7. Блокады чревного сплетения при раке поджелудочной железы.
8. Нейрохирургические блокады и методы электронейростимуляции.

Кроме того, необходимо применять другие нелекарственные методы терапии боли и коррекции качества жизни пациента. Прежде всего речь идет об уже упоминавшемся выше повышении физической активности. Стимуляция активности и подвижности, смена деятельности, улучшение кровоснабжения положительно воздействуют на способность организма самостоятельно подавлять боль. При этом повышается эластичность и расширяются функциональные возможности тканей, в частности мышц или межпозвоноковых дисков. Техники релаксации важны для расслабления мышц и снижения уровня общего физического напряжения. Чтение, музыка, встречи с друзьями, медитация, танцы и прогулки — вот примеры эффективных способов расслабиться.

Психологическая терапия направлена на изменение поведения и образа мыслей, которые способствуют развитию боли. В результате она занимает все меньше места в повседневной жизни пациента, а на первый план выходят другие, более важные сферы жизни. Сочетание физической активности, психотерапевтического и медикаментозного лечения называется мультимодальной терапией, которая применяется при междисциплинарном подходе.

В нашем учреждении — МНИОИ им П.А. Герцена (филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии») —

ПАЛЛИАТИВНЫЙ ПРОФИЛЬ

Терапия ХБС у пациентов паллиативного профиля подробно представлена в клинических рекомендациях Минздрава России «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи». Но по каким же критериям онкологического больного можно отнести в группу паллиативного лечения? На этот вопрос отвечает совместный приказ Минздрава и Министерства труда и социальной защиты от 31 мая 2019 г. № 345н/372н. Для всех паллиативных пациентов (онкологических и неонкологических) утверждены общие медицинские показания к оказанию помощи, а именно:

1. Ухудшение общего состояния, физической и/или когнитивной функции на фоне прогрессирования неизлечимого заболевания и неблагоприятный прогноз его развития, несмотря на оптимальное лечение.
2. Снижение функциональной активности пациента.
3. Потеря более чем 10 % массы тела за последние полгода.

Для онкологических пациентов введены дополнительные критерии:

1. Метастатические поражения при незначительном ответе на специализированную терапию или при противопоказаниях к ней.
2. Метастазы в ЦНС, печени, легких.
3. Боль и другие тяжелые проявления заболевания.

Терапия опиоидами — основной метод лечения боли при оказании паллиативной помощи онкологическим больным. Она проводится по следующим принципам:

РИС. 2. ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ УМЕРЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

БОЛЬ 45–74 мм по ВАШ

Соматическая

Кожа, мягкие ткани, кости, лимфатические узлы и др.

Висцеральная

Перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, стенок полых органов, сдавление органов средостения и др.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

- Трамадола гидрохлорид до 400 мг/сут + адьюванты
- Тафалгин — 4 мг подкожно 1–2 раза в день

ВТОРАЯ ЛИНИЯ

- Морфин внутрь до 30 мг/сут
- Оксикодон (таблетки пролонгированного действия с налоксоном) — до 20 мг/сут
- Фентанил ТТС — 12,5–25 мг/час
- Тапентадол — до 200 мг в сутки в таблетках ± Адьюванты

Адьювантные и симптоматические средства

- Неопиоидные анальгетики, НПВП
- Антikonвульсанты, антидепрессанты, анксиолитики
- Антигистаминные
- Местные анестетики
- Миорелаксанты центрального действия
- Спазмолитики
- Слабительные, противорвотные, снотворные

РИС. 3. ЛЕЧЕНИЕ СИЛЬНОЙ БОЛИ

БОЛЬ 75–100 мм по ВАШ

Соматическая

Кожа, мягкие ткани, кости, лимфатические узлы и др.

Висцеральная

Перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, стенок полых органов, сдавление органов средостения и др.

ОСНОВНАЯ ТЕРАПИЯ

- Морфин, оксикодон, ТТС фентанила
- Тафалгин — 4 мг подкожно 2–3 раза в день
- Тапентадол — до 500 мг в таблетках в сутки

ТЕРАПИЯ ПРОРЫВОВ БОЛИ

- Морфин перорально в формах с немедленным высвобождением (таблетки, раствор для приема внутрь)
- Морфин подкожно или внутривенно (раствор для инъекций 10 мг/мл в ампуле)
- Пропионилфенолэтоксипиперидин (таблетки защеченные) — за щеку или под язык ± Адьюванты

Адьювантные и симптоматические средства

- Неопиоидные анальгетики, НПВП
- Антikonвульсанты, антидепрессанты, анксиолитики
- Антигистаминные
- Местные анестетики
- Миорелаксанты центрального действия
- Спазмолитики
- Слабительные, противорвотные, снотворные

1. Обезболивающий препарат желательно вводить неинвазивно, следует исключить инъекции. Пероральный прием наиболее

предпочтителен, также возможно трансдермальное или трансмукозальное введение. Из парентеральных путей введе-

ния основным является подкожный, а при необходимости быстрой стабилизации и быстрого контроля боли — внутривенный. Внутримышечный способ не применяется для постоянного обезболивания. Спинальное введение опиоидных анальгетиков (эпидурально и интратекально) используется у некоторых пациентов с интенсивной болью, а также при плохом ответе на терапию опиоидами.

2. Обезболивающий препарат следует вводить регулярно через определенные интервалы времени с учетом длительности действия, периода полувыведения или по часам, не дожидаясь усиления боли, а также с учетом индивидуальных особенностей пациента.
3. Дозы анальгетиков подбираются от высоких у слабых препаратов к низким у сильных анальгетиков в соответствии с лестницей обезболивания ВОЗ и интенсивностью боли.
4. Обезболивающий препарат применяют индивидуально — с учетом реакций и особенностей пациента. Контроль боли достигается путем подбора анальгетика и его адекватной дозы, обеспечивающей обезболивание до приема следующей дозы.
5. Рекомендуется применять анальгетик по ситуации, с вниманием к деталям, необходимо регулярно производить оценку эффективности терапии, использовать в полной мере адьювантные препараты, устранять возникающие побочные эффекты.

Какие препараты назначать паллиативному больному?

Окончание на с. 6 ▶

Тафалгин®

КЛЮЧ К ОБЕЗБОЛИВАНИЮ

Первый и единственный* пептидный препарат из группы «прочие анальгетики» для лечения выраженной и умеренной боли, в том числе при злокачественных новообразованиях.

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения

Регистрационный номер ЛП-№(001039)-(ПГ-РУ) от 19.07.2022.

Торговое наименование: Тафалгин®.

Действующее вещество: тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида.

Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения.

Фармакотерапевтическая группа: прочие анальгетики и антипиретики. Код АТХ: N02BG.

Показания к применению: Тафалгин показан к применению у взрослых, болевой синдром средней и сильной интенсивности, в том числе при злокачественных новообразованиях.

Противопоказания: гиперчувствительность к Тафалгину или к любому из вспомогательных веществ (натрия хлорид, маннитол, глицин, натрия ацетат тригидрат, уксусная кислота ледяная, вода для инъекций), острая интоксикация препаратами центрального действия: анальгетиками, психотропными и снотворными препаратами, алкогольная интоксикация, беременность, период грудного вскармливания.

Режим дозирования: Оптимальным режимом дозирования является введение препарата Тафалгин по 4 мг 2–3 раза в сутки. Разовая доза свыше 7 мг и суточная доза свыше 42 мг не назначалась, поэтому не рекомендуется применять препарат в таких дозах.

Способ применения: подкожно (п/к). Препарат нельзя вводить внутримышечно и внутривенно!

Особые указания и меры предосторожности при применении: с осторожностью: наличие или подозрение на паралистическую кишечную непроходимость, бронхиальная астма, склонность к бронхоспазму, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность III–IV степени по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA); дети: детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у детей не установлены).

Нежелательные реакции: Резюме профиля безопасности — на основании трех проведенных клинических исследований было выявлено, что наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были астения, сонливость, сухость во рту, головокружение и гипестезия. Все нежелательные явления, как правило, имели легкую или среднюю степень выраженности.

Частые нежелательные реакции (от ≥ 1/100 до < 1/10): гипестезия, головная боль, головокружение, дискомфорт в голове, периферическая нейропатия, парестезия, седативное состояние, сонливость, чувство жжения, гиперемия глаз, нарушение со стороны век, тахикардия, гипертонзия, одышка, запор, рвота, сухость во рту, тошнота, зуд, дискомфорт в конечностях, мышечная слабость, напряжение мышц, гипертермия, дискомфорт, ощущение жара, чувство дискомфорта в груди, белок в моче, повышение систолического артериального давления, повышение числа эозинофилов, снижение МНО, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), укорочение протромбинового времени.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные АУС и Сmax, полученные в ходе клинических исследований, оказались сходными у пожилых пациентов (60–70 лет), пациентов среднего возраста (43–59 лет) и здоровых добровольцев (18–45 лет). Однако нельзя исключить, что пожилые пациенты могут быть более чувствительны к тафалгину, чем более молодые, поэтому пожилые пациенты должны находиться под наблюдением врача для выявления нежелательных реакций, в этом случае может потребоваться снижение дозы препарата Тафалгин.

Пациенты с почечной недостаточностью

Данные АУС и Сmax тафалгина, полученные в ходе клинических исследований, сопоставимы у пациентов с различной функциональной активностью почек и здоровых добровольцев с нормальной функцией. Пациенты с почечной недостаточностью, принимающие препарат Тафалгин, должны находиться под наблюдением врача для выявления нежелательных реакций, в этом случае может потребоваться снижение дозы препарата Тафалгин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

По результатам, полученным в ходе клинических исследований, у пациентов с нарушениями функции печени при применении препарата Тафалгин не было отмечено высоких АУС и концентрации тафалгина в сыворотке крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Пациенты с печеночной недостаточностью, принимающие препарат Тафалгин, должны находиться под наблюдением врача для выявления нежелательных реакций, в этом случае может потребоваться снижение дозы препарата Тафалгин.

Передозировка: симптомы передозировки неизвестны, в ходе исследования при однократном подкожном введении здоровым добровольцам была достигнута максимальная доза препарата 7 мг, при этом не было зарегистрировано случаев дозозамитирующей токсичности. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами: поскольку при применении препарата Тафалгин могут развиваться такие нежелательные реакции как головокружение, головная боль, сонливость, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.



ЗАО «ФармФирма «Сотекс», 115201, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 22, корп. 4, стр. 7 +7 (495) 231-1509, <https://www.sotex.ru>

pharmacovigilance@sotex.ru «Горячая линия» 8 800 250 48 25 WhatsApp +79153226443

СОБЩИТЬ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО В СЛУЖБУ ФАРМАКОНАДЗОРА ЗАО «ФАРМИРМЫ «СОТЕКС»

Информация для медицинских и фармацевтических работников

РЕКЛАМА



* Тафалгин - единственный зарегистрированный в России пептидный лекарственный препарат для купирования болевого синдрома средней и сильной степени интенсивности, в том числе при злокачественных новообразованиях, по данным государственного реестра лекарственных средств и единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза по состоянию на 08.11.2022.

Персонафицированная терапия как новая стратегия лечения хронической боли в онкологии

◀ Окончание, начало на с. 3

При слабой боли (0–4 балла по НОШ) на первой ступени ее фармакотерапии рекомендуется использовать неопиоидные анальгетики и адъювантные препараты (блокаторы ионной помпы, кортикостероиды, спазмолитики, бензодиазепины, антигистаминные, антиконвульсанты). При выборе препарата следует учитывать гепатотоксичность и нефротоксичность, присущие всем неопиоидным анальгетикам, а также гастротоксичность неселективных НПВС, риски со стороны сердечно-сосудистой системы при применении различных селективных НПВС.

При умеренной боли (4–7 баллов по НОШ) и неэффективности неопиоидных анальгетиков на второй ступени следует использовать опиоидные + неопиоидные анальгетики +/- адъюванты. Для терапии умеренной боли используют слабые опиоиды (трамадол), а также низкие дозы сильных опиоидов, в том числе морфин в суточной дозе до 30 мг.

При сильной боли рекомендуются сильные опиоидные, а при необходимости — дополнительно неопиоидные и адъювантные анальгетики. В подобных ситуациях интенсивность боли оценивается пациентом как сильная (от 7 до 10 баллов НОШ), а ее адекватный контроль не достигается регулярным приемом препаратов второй ступени и адъювантных анальгетиков.

К сильным опиоидам, зарегистрированным в нашей стране для терапии ХБС, относятся морфин, оксикодон + налоксон (Таргин), ТТС фентанила, бупренорфин + налоксон и тапентадол. Пролонгированными формами сильных опиоидов являются морфин в таблетках, комбинированный препарат оксикодон + налоксон в таблетках, тапентадол в таблетках, трансдермальные истемы (ТТС) фентанила.

Зарегистрированный в РФ таблетированный препарат бупренорфин + налоксон для сублингвального использования разрешен к применению для лечения острого и хронического болевого синдрома. У пациентов без нарушения функции глотания и явлений умеренной и выраженной почечной и печеночной недостаточности, с учетом их пожеланий, терапию сильной боли начинают с таблетированных форм (морфин и оксикодон + налоксон, тапентадол).

При подборе необходимой дозы базового обезболивания препаратами в пролонгированных формах рекомендуется проводить ее титрование препаратами короткого действия. Для подбора дозы сильного опиоида следует использовать таблетки морфина, покрытые пленочной оболочкой (морфин короткого действия), по 5 и 10 мг, или раствор морфина для перорального приема в ампулах, или морфин для подкожного (внутривенного) введения.

Подбор дозы сильного опиоида у пациентов, которые не способны глотать, можно проводить с помощью парентерального введения морфина (от 2,5 до 5 мг) с учетом возраста пациента и тяжести его состояния. Для экстренной же терапии прорыва боли на фоне приема препаратов в пролонгированных формах следует безотлагательно назначать так называемые средства спасения — опиоиды с немедленным высвобождением и коротким действием.

Интервью со специалистом

У проблемы онкологической боли существует много аспектов, которые не были затронуты в данном обзоре, но профессор Г.Р. Абузарова дала небольшое интервью нашей газете, сделав несколько важных и интересных дополнений к этой публикации

— Появились ли в арсенале препаратов для борьбы с онкологической болью новые средства среди трех групп анальгетиков: опиоидов, НПВП и психотропных лекарств?

— Еще 15 лет назад в классе психотропных препаратов (а точнее, противосудорожных средств) были выведены на фармрынок габапентин и прегабалин. Сегодня мы настолько успешно применяем их для лечения нейропатической боли, что у части больных уже нет необходимости в наркотических анальгетиках. Важно и то, что у габапентина и прегабалина заметно лучший профиль безопасности по сравнению с применявшимися ранее в борьбе с ХБС антиконвульсантом карбамазепином и антидепрессантом amitриптилином. Производство прегабалина осваивает Московский эндокринный завод, и мы надеемся, что уже в начале 2024 года наши больные получат качественный отечественный препарат.

Наш арсенал анальгетиков для онкологических больных пополнился целым рядом действенных препаратов, поэтому считаю, что в целом в этом направлении идет весьма плодотворное развитие.

В 2014 году в нашей стране зарегистрирован и начал широко применяться опиоидный анальгетик тапентадол. Средство тапентадола с μ -опиоидными рецепторами примерно в 50 раз меньше, чем у морфина, но анальгетическая активность тапентадола ниже только в 2–3 раза. Это связано с взаимоусиливающим действием двух механизмов, что приводит к снижению опиоидной потребности и уменьшению частоты побочных эффектов при применении тапентадола по сравнению с морфином. Механизм блокады обратного захвата норадреналина дополняет опиоидную активность тапентадола и синергически усиливает его анальгетическую эффективность. Это особенно актуально при терапии нейропатической боли, которая обычно хуже поддается влиянию опиоидов. Причем тапентадол так же хорошо контролирует ноцицептивную боль, особенно скелетно-мышечную.

Начиная с 2015 года в нашей стране был зарегистрирован другой наркотический анальгетик — Таргин, фиксированная комбинация оксикодона и налоксона. Оксикодон по своим свойствам подобен морфину, но сильнее его в 1,5 раза при приеме перорально. Оксикодон мощно воздействует на κ -опиоидные рецепторы, в отличие от морфина, влияющего преимущественно на μ -рецепторы. Чтобы уменьшить побочные эффекты Таргина со стороны ЖКТ, в это лекарство был добавлен налоксон в роли антагониста в конкурентном влиянии опиоида оксикодона на перистальтику кишечника.

Не так давно в России для лечения вертеброгенного болевого синдрома был зарегистрирован препарат Неодолпасе. Это фиксированная комбинация всем известного НПВП — диклофенака, который является ЦОГ-ингибитором, а также миорелаксанта орфенадрина, действующего в том числе посредством ингибирования NMDA-рецепторов.

Думается, это интересное лекарство, и оно будет востребовано в неврологии, несмотря на некоторые неудобства в использовании (1 флакон необходимо вводить внутривенно около 2 часов); его можно будет применять при отдельных состояниях и у онкологических больных. Возможно, Неодолпасе даже сможет заменить опиоидную терапию на каком-то этапе лечения онкологической боли.

Если же говорить о совсем «молодых» препаратах на нашем направлении, то самым перспективным представляется Тафалгин — препарат для подкожных инъекций. Он имеет тетрапептидную структуру, совершенно отличную от «опиоидных молекул», является российской разработкой и не имеет зарубежных аналогов. Тафалгин действует как высокоспецифичный агонист $\mu 1$ -опиоидных рецепторов, практически не влияя на другие рецепторы. Вот почему у данного препарата мало побочных эффектов, столь характерных для наркотических анальгетиков.

Клинические исследования доказали высокую эффективность Тафалгина, сопоставимую с эффективностью «золотого стандарта» обезболивания в паллиативной медицине — морфина. Причем в прове-

денных исследованиях препарат не вызывал ни физической, ни психической зависимости. Подтвержден благоприятный профиль безопасности Тафалгина.

Если добавить к тем препаратам, о которых я рассказывала, интракапельные морфиновые помпы и разработанный в МНИОИ им. П.А. Герцена газовый анальгетик КсенОкс® 50 (смесь ксенона и кислорода) — пока что сложные в применении, а потому еще далекие от широкой практики, но, по-моему, перспективные методы, — то окажется, что в нашем арсенале уже достаточно мощного оружия против хронической боли. У большинства пациентов контроль над ней уже вполне достижим.

— В чем тогда заключается основная проблема в лечении ХБС?

— Почти для 30 % больных с ХБС мы не можем сразу подобрать эффективное антиноцицептивное лечение. Иногда приходится идти весьма долгим путем проб и ошибок, пока мы не найдем нужный препарат. Так происходит потому, что у разных людей существуют очень значительные различия в реакции на боль. Они обусловлены различиями в функционировании генома, детерминирующими нейрохимические особенности болевой и антиноцицептивной системы. Например, есть пациенты с ХБС, резистентные даже к высоким дозам морфина. С другой стороны, вспоминаю одну мою пациентку с тяжелым болевым синдромом, которой с 2005 года (!) в сравнительно небольших дозах хорошо помогает морфин, причем за 18 лет не развилась психическая зависимость от препарата и увеличение доз было незначительным.

Очень надеюсь на начало молекулярно-генетических исследований, которые откроют нам особенности генов, контролирующих болевую чувствительность и обезболивающие системы организма. Тогда благодаря молекулярно-генетическим анализам образцов крови можно будет подбирать оптимальный препарат для строго индивидуального лечения ХБС. С осторожностью назвала бы его таргетным, потому что он будет адресован именно тому нейрональному ансамблю, поломка которого и привела к хронизации боли у данного пациента. Тогда нам больше не придется подыскивать лекарства методом проб и ошибок, а наши пациенты смогут избежать долгих страданий.

— Насколько сегодня обезболивающие препараты доступны онкологическим больным? Выступая на медицинских форумах в середине 2010-х, вы говорили, что госконтроль в этом направлении буквально лютует и это очень мешает работе врача. А что происходит сегодня?

— В последние годы в этом направлении произошел настоящий прорыв. Были выявлены все несовершенства нашей законодательной системы в отношении легального оборота наркотических препаратов. После этого начался серьезный процесс обновления приказов Минздрава и постановлений правительства. В результате ситуация с доступностью опиоидов значительно улучшилась.

Более того, практически с нуля была создана целая служба паллиативной помощи в регионах страны. На ее развитие, закупку средств и модернизацию материальной базы правительство ежегодно направляет 3,9 млрд руб. Но вот что меня беспокоит. Если раньше госконтроль за применением медицинских опиоидов был крайне жестким и ограничивал использование наркотических препаратов даже в тех областях, где они были крайне необходимы, то сейчас приказы Минздрава и другие нормативно-правовые акты пересмотрены в сторону увеличения доступности опиоидов для нуждающихся в них больных. Однако на местах в приказах медицинских организаций до сих пор остались прежние драконовские меры контроля за применением трамадола или промедола, которые никому больше не нужны и, более того, противоречат российскому законодательству. И от этого очень страдают врачи, а главное, наши пациенты. Все же надеюсь, что данная проблема будет решена.

Подготовил **Александр Рылов, к.м.н.**

Сентябрьская реформа системы ОМС: чего ждать от нее практическому онкологу и его пациенту?

На этот вопрос отвечает Николай Викторович Кислов, к.м.н., онколог ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», главный внештатный специалист-онколог Ярославской области с 2017 по 2023 гг.

— В наших предыдущих интервью вы не раз сожалели о том, что сегодня онкологические больные в России получают не более 20 % объема медицинской помощи от указанного в клинических рекомендациях (КР). При этом все остальное бесплатное лечение по другим нозологиям, помимо опухолей, пациенты вроде бы получают без помех. И вот летом пополнились слухи, что в связи с новыми правилами, которые начнут действовать в сентябре и будут регламентировать оказание платных услуг по полисам ОМС, могут возникнуть серьезные перегибы на местах. О сути новых правил мы еще поговорим подробнее, но вызывает недоумение сама идея регламентации оказания платных услуг по, казалось бы, бесплатному полису ОМС. Высказываются опасения, что клиники под нажимом страховщиков и из боязни крупных штрафов за перерасходы средств на бесплатную медпомощь будут вынуждены сокращать бесплатные программы. Стоит ли говорить, насколько от этого пострадают онкобольные! А замечаете ли вы такие перегибы уже сегодня в онкологических учреждениях Ярославской области, или же речь пока идет лишь об угрозе ухудшения ситуации?



— В вашем вопросе уже содержится большая часть ответа. О значительном недофинансировании онкологической службы говорилось многократно на различных мероприятиях всех уровней. Думаю, что эта проблема известна всем и каждому. Остается непонятным, почему не видно ни одной попытки ее решения — ни в отношении ресурсов, ни в нормативной области. Я бы не сказал, что ситуация заметно ухудшится, скорее всего, она останется такой же плохой, какой и была. В этой связи мне как клиницисту была непонятна новость, опубликованная в открытых источниках, о том, что Федеральный фонд ОМС (ФФОМС) закончил 2022 год с профицитом в 122,4 млрд рублей. Как такое возможно, кто-нибудь может мне объяснить?!

Как может звучать понятие «перерасходы» в свете заданного вами вопроса? Оно звучит абсурдно, как будто онкологи хватают всех подряд на остановках общественного транспорта и начинают лечить, потому что у них образовался избыток финансирования и его надо куда-то деть. В жизни-то все совсем иначе! В регионах с высокой и даже средней онкологической заболеваемостью наблюдается хроническая нехватка объемов и средств по результатам плановых трехсторонних соглашений между фондом ОМС, страховыми медицинскими организациями (СМО) и лечебными учреждениями (медицинскими организациями, МО).

Учитывая высокую стоимость противоопухолевой терапии и современные клинические рекомендации, лечебное учреждение существует при постоянном риске превышения стоимости (среднего чека) случая госпитализации и превышения объемов (случаев лечения) специализированной медицинской помощи. Фактически это означает, что оказание специализированной помощи онкологическому пациенту, который явится в диспансер «сверх установленного объема случаев», не будет оплачено СМО.

Данная ситуация уже вышла за пределы сферы медицинского сообщества. Судебные разбирательства по поводу неоплаты СМО лечебным учреждениям «сверхобъемов» достаточно часты. К сожалению, суды не всегда встают на сторону онкологических диспансеров, которые выполнили свои обязательства перед пациентами. Учитывая, что объемы и стоимость специализированной медицинской помощи

справочно

Новые правила оказания медицинской помощи в России, которые будут действовать в течение трех лет (с 1.09.2023 до 1.09.2026 г.), регламентирует постановление Правительства РФ № 736 от 11 мая 2023 г. Ознакомиться с ним можно на сайте <https://normativ.kontur.ru>

далеки от реальной потребности и существует прямая угроза неоплаты «сверхобъемов», лечебное учреждение не может закончить лечить пациентов. Например, в сентябре оно вынуждено растягивать дырявое одеяло на весь год, самостоятельно определяя категории пациентов, которых «можно не лечить», как бы сюрреалистично это ни звучало.

В сложившихся обстоятельствах рационализация специализированной медицинской помощи в отношении сокращения времени пребывания пациентов в стационаре с использованием современных медицинских технологий не имеет никакого смысла, приводит к застою и потере профессионального интереса у специалистов. Следует добавить, что в функции ФФОМС не входит контроль соответствия имеющихся средств фактической потребности в оказании специализированной помощи с учетом уровня заболеваемости и содержания КР.

Продолжение на с. 10 ▶

OZON
ФАРМАЦЕВТИКА

- ПРЕПАРАТ 1-ОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ
- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В 1-Й ЛИНИИ У ТЯЖЕЛЫХ БОЛЬНЫХ С ОТЯГОЩЕННЫМ СОМАТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ



Сунитиниб

Противоопухолевое средство

- ➕ **Высокий профиль безопасности**
- 📄 **Возможность применения у пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом**
- ✓ **Входит в клинические рекомендации и стандарты лечения**
- ⚙️ **Высокая селективность и специфичность**

Формы выпуска Сунитиниб Озон:
Капсулы 12,5 мг №28
Капсулы 25 мг №28
Капсулы 50 мг №28

Ингибиторы тирозинкиназ и иммунотерапия: вопросы безопасности

Современный подход к лекарственной терапии злокачественных новообразований (ЗНО) основан на иммунотерапии в монорежиме или в комбинации с препаратами других классов, например ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Хотя ингибиторы иммунных контрольных точек появились в нашем распоряжении сравнительно недавно, они уже успели продемонстрировать преимущество в общей выживаемости по сравнению со стандартной терапией. Более благоприятным оказался и их токсический профиль. Однако осложнения, с которыми пришлось столкнуться онкологам при лечении данными препаратами в монорежиме и комбинации с ИТК, оказались не совсем привычными — не такими, как у цитотатиков. Многообразие побочных реакций, иммуноопосредованных и развивающихся другими путями при комбинированной терапии ИТК и ингибиторами иммунных контрольных точек, требует своевременной диагностики и коррекции, о которых и поговорим.

Екатерина Геннадьевна ДЕМЬЯНОВСКАЯ

К. м. н., доцент кафедры неврологии ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, член Ассоциации междисциплинарной медицины



ИММУННОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ

Иммунотерапия ЗНО основана на концепции иммуноредактирования: избирательная стимуляция звеньев иммунного надзора способствует отторжению опухоли. В частности, высокий противоопухолевый потенциал показали ингибиторы иммунных контрольных точек, которые стимулируют противоопухолевые эффекторные Т- и НК-клетки. Область применения таких препаратов постоянно расширяется.

Противоопухолевая активность ингибиторов иммунных контрольных точек может быть усилена комбинацией с ИТК, подавляющими неоангиогенез опухоли через угнетение эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). Благодаря комбинированной терапии достигается заметное улучшение результатов у пациентов со ЗНО, лечение которых ранее считалось малоперспективным (почечно-клеточный и гепатоцеллюлярный рак и др.).

Стандартом медицинской помощи при первичном лечении больных с распространенным или метастатическим почечно-клеточным раком, независимо от прогностического риска, признана комбинированная терапия ИТК и ингибиторами иммунных контрольных точек. При этом важной частью лечения новыми комбинациями препаратов, как уже говорилось выше, является мониторинг безопасности терапии и работа с нежелательными явлениями (НЯ).

ПРОБЛЕМЫ ПРИ МОНОТЕРАПИИ

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек ассоциирована с НЯ, связанными с иммунитетом, в частности с неспецифической активацией иммунной системы. Она может влиять на самые различные органы

и системы и является труднопрогнозируемой. При применении ингибиторов иммунных контрольных точек в монорежиме регистрируется широкий спектр НЯ со стороны кожи, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринной системы, легких, сердечно-сосудистой и нервной систем, почек и т.д. Метаанализы показывают, что многие пациенты с меланомой вынужденно прекращают иммунотерапию ингибиторами контрольных точек из-за развития выраженной токсичности.

С другой стороны, у 40 % пациентов с исходно активными аутоиммунными заболеваниями НЯ при монотерапии ингибиторами контрольных точек не регистрировались. Также пока не удалось достоверно выявить взаимосвязь характера НЯ с локализацией опухоли: лишь в отдельных исследованиях сообщается о более высокой вероятности развития пневмонита у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и меланомой.

Основной способ купирования иммуноопосредованных НЯ — назначение кортикостероидов и, при необходимости, — иммуносупрессивных препаратов из других групп, а при развитии тяжелой токсичности — отмена препарата. Продолжение терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, как правило, возможно только при развитии легких НЯ. Для оптимизации клинических решений при развитии НЯ на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек Американским обществом клинической онкологии (ASCO) разработано подробное руководство, в котором обобщены данные 38 систематических обзоров и 166 клинических исследований и даны подробные рекомендации по управлению токсичностью (табл. 1). Эксперты ASCO подчеркивают высокую значимость прогнозирования токсичности при проведении иммунотерапии ЗНО, но признают, что далеко не во всех случаях это возможно.

Профиль токсичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов ассоциирован с еще более сложным и комплексным

ТАБЛИЦА 1. Известный профиль токсичности ингибиторов иммунных контрольных точек

Локализация	Клинические проявления
Кожа	Полиморфная эритема, герпетиформная сыпь, макуло-папулезная сыпь, экзематозные высыпания, экзантема, лихеноидные элементы, фотосенсибилизация
Желудочно-кишечный тракт	Диарея, колит, гепатит
Дыхательная система	Пневмонит
Эндокринная система	Первичный гипотиреоз, гипертиреоз, первичная недостаточность надпочечников, гипопаратиреоз, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет
Опорно-двигательный аппарат	Воспалительный артрит, миозит, полимиалгия
Почки	Нефрит
Нервная система	<i>Myasthenia gravis</i> , синдром Гийена — Барре, периферическая мононевропатия, автономная невропатия, асептический менингит, энцефалит, поперечный миелит
Система крови	Аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром тромбоцитопенической пурпуры, гемолитико-уремический синдром, апластическая анемия, лимфопения, аутоиммунная тромбоцитопения, приобретенная гемофилия
Сердечно-сосудистая система	Миокардит, перикардит, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, венозные тромбозы
Орган зрения	Увеит, ирит, эписклерит, блефарит

механизмом. НЯ при применении ингибиторов VEGF (ИТК) не являются иммуноопосредованными и устраняются в первую очередь путем коррекции дозировок препаратов. Например, к наиболее частым НЯ, связанным с приемом акситиниба и развивающимся более чем у 30 % пациентов во время его приема, относятся диарея, артериальная гипертензия, утомляемость (табл. 2).

БЕЗОПАСНЫЕ КОМБИНАЦИИ

Назначение ИТК в комбинации с антиангиогенными препаратами усложняет диагностику и лечение проявлений токсичности терапии, поскольку профиль токсичности в отношении некоторых НЯ, наблюдаемых при применении ингибиторов контрольных точек в режиме монотерапии, перекликается с тем, который обычно фиксируют при антиангиогенной терапии ИТК. Точное распознавание этиологии каждого НЯ крайне важно для оптимизации тактики ведения пациента, но, увы, не всегда возможно. Ситуация несколько осложняется еще и весьма недолгим практическим опытом применения комбинации ингибиторов иммунных кон-

трольных точек и ИТК. Клиницисты опираются на собственные наблюдения и немногочисленные публикации в литературе.

Так, в 2020 году был опубликован консенсус экспертов по диагностике и управлению токсичностью у пациентов, получавших ИТК акситиниб и ингибитор иммунных контрольных точек (авелумаб или пембролизумаб) в качестве терапии первой линии по поводу ЗНО различных локализаций. НЯ, которые регистрировали при использовании каждой из комбинаций, сравнивали с таковыми же на фоне монотерапии акситинибом или соответствующим ингибитором контрольных точек по аналогичным показаниям. На фоне комбинированной терапии часто возникающими НЯ (>10 % наблюдений) оказались эндокринные (гипотиреоз и гипертиреоз), кожные (сыпь, дерматит и кожный зуд), желудочно-кишечные (диарея, повышение уровня печеночных ферментов, тошнота), а также побочные эффекты со стороны опорно-двигательного аппарата (артрит, артралгии), общие и локальные реакции (усталость и локальные реакции в месте введения). Среди редких НЯ, которые могут представлять клинический интерес, были выявлены миокардит, некротизирующий фасцит, пневмонит, некротизирующий панкреатит, цефалгия и вздутие живота.

Диарея чаще всего развивалась у пациентов, получавших монотерапию акситинибом (45 %), а также комбинацию акситиниба и авелумаба (54 %) и акситиниба и пембролизумаба (49 %), однако очевидно, что у части больных, получающих комбинацию, она могла быть связана и с токсичностью ингибиторов контрольных точек иммунитета. С целью дифференциального диагноза и выявления иммуноопосредованного колита у пациентов с диареей предлагается использовать лабораторные маркеры: исследование уровня С-реактивного белка в крови, лактоферрина и кальпротектина в кале.

ВАЖНЫЕ МОМЕНТЫ

Чтобы избежать НЯ или свести к минимуму их возможные проявления при приеме акситиниба, необходимо следовать инструкции к применению данного препарата. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 2 раза в сутки с интервалом между приемами приблизительно 12 часов. Препарат принимают внутрь, проглатывая целиком и запивая стаканом воды. Прием акситиниба вместе с пищей с умеренным содержанием жиров приводит к снижению значений экспозиции на 10 % по сравнению с приемом натощак, а вместе с высококалорийной пищей — к снижению значений экспозиции на 19 % по сравнению с приемом натощак. Таким образом, акситиниб может приниматься вне зависимости от приема пищи.

Предупредите больного, что при развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата — необходимо принять следующую дозу в обычное для нее время. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения, или до тех пор, пока не будет отмечаться развитие тяжелой токсичности, которую невозможно контролировать назначением дополнительной терапии или с помощью коррекции дозы акситиниба.

Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости. Пациентам, переносящим акситиниб в начальной дозе (5 мг 2 раза в сутки) без развития НЯ выше II степени тяжести (согласно «Общим критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений» — Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) в течение двух последовательных недель, при условии что артериальное давление не превышает 150/90 мм рт. ст. и нет необходимости в приеме стандартной гипотензивной терапии, доза препарата может быть повышена до 7 мг 2 раза в сутки. Затем, с использованием тех же критериев, пациентам, переносящим акситиниб в дозе 7 мг дважды в сутки, возможно дальнейшее повышение дозы максимально до 10 мг дважды в сутки.

Для коррекции некоторых НЯ может потребоваться временная или полная отмена либо снижение дозы акситиниба. При необходимости допускается уменьшение дозы до 3 мг 2 раза в сутки, а затем до 2 мг 2 раза в сутки. Коррекции дозы в зависимости от расы, пола или массы тела пациента не требуется.

ТАБЛИЦА 2. Профиль токсичности ИТК на примере акситиниба

Локализация	Клинические проявления
Кожа и слизистые оболочки	Кожный зуд, алопеция, мукозит, сыпь, ксеродермия, эритема, стоматит
Желудочно-кишечный тракт	Диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, запор, дисгевзия (расстройство вкуса в виде устойчивого металлического или кислого привкуса во рту, а также чувства жжения)
Эндокринная система	Гипотиреоз
Опорно-двигательный аппарат	Артралгия, боль в конечностях
Почки	Нефрит
Нервная система	Астения, утомляемость, головная боль
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия
Почки	Протеинурия

Также рекомендуется использовать тестовую отмену акситиниба на 24–48 часов. Если за это срок диарея не уменьшилась, следует предполагать ее иммунный генез. При легкой и умеренной диарее, связанной с акситинибом, можно продолжить терапию с коррекцией рациона питания и/или дополнительным назначением противодиарейных препаратов. При этом не стоит забывать, что диарея может иметь инфекционный генез. Риск инфекционного колита у больных, получающих вышеописанную терапию, увеличивается в случае предшествующего приема антибиотиков и иммунодепрессантов. Самыми частыми возбудителями инфекционного колита при комбинированной терапии ИТК и ингибиторами иммунных контрольных точек оказались *Clostridium difficile*, паразиты, цитомегаловирусы и прочие вирусы.

Повышение уровня печеночных ферментов при приеме ИТК считается диагностическим признаком гепатотоксичности, но может развиваться по целому ряду других причин, включая иммунную токсичность, метастазирование ЗНО в печень, активацию возбудителей вирусных гепатитов. Повышение уровней АЛТ и АСТ, связанных с лечением, было зарегистрировано соответственно у 9 % и 6 % пациентов на монотерапии акситинибом, у 13 % и 11 % получавших комбинацию акситиниба с авелумабом и у 24 % и 23 % больных на терапии акситинибом и пембролизумабом. Как и при появлении диареи крайне важным является необходимость выявить непосредственного «виновника» токсичности при использовании комбинации. При появлении умеренных признаков печеночной токсичности можно отменить акситиниб на 24–48 часов, и, если это не приведет к улучшению или поспособствует обострению гепатита, следует заподозрить иммуноопосредованный генез НЯ и назначить кортикостероиды, при НЯ 3–4-й степени тяжести — необходимо прервать все противоопухолевое лечение и назначить преднизолон в дозе 1–2 мг/кг массы тела пациента.

Точная частота сердечно-сосудистых токсических реакций на фоне приема комбинации акситиниба и ИКТ в настоящее время не установлена. Спектр основной сердечно-сосудистой токсичности комбинированной терапии ИТК и ингибиторами иммунных контрольных точек включает нарушения ритма сердца, миокардит, артериальную гипертензию, боль в сердце по типу стенокардии. С учетом того, что некоторые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы могут представлять непосредственную угрозу для жизни в ближайшие сроки после выявления, действия врача зависят от выраженности симптоматики. При появлении одышки, признаков сердечной недостаточности или аритмий необходима немедленная остановка терапии и диагностическое обследование: электрокардиограмма, определение в крови тропонина I или T, NT-proBNP, креатининкиназы и других кардиомаркеров, консультация кардиолога.

В то же время артериальная гипертензия, чаще всего ассоциированная с приемом ИТК,

часто может вестись без отмены препарата и даже редукции его дозы. Целевым уровнем артериального давления при комбинированной терапии ИТК и ингибиторами иммунных контрольных точек считается диапазон 120/80–140/95 мм рт. ст. При превышении этих границ следует предусмотреть тщательный мониторинг артериального давления и эскалацию антигипертензивной терапии. Снижение дозы акситиниба для контроля артериальной гипертензии требуется редко. Кардиальные симптомы при отсутствии артериальной гипертензии могут быть связаны с иммунными реакциями, на которые необходимо обращать особое внимание ввиду высокой летальности. Выявлению иммуноопосредованного миокардита может способствовать МРТ сердца, нарушения проводимости и ритма диагностируют с помощью суточного мониторирования ЭКГ. Из-за высокой смертности, связанной с иммуноопосредованным миокардитом, его лечение необходимо начинать с высоких доз преднизолона (1–2 мг/кг массы тела) с добавлением других иммуносупрессантов при недостаточной эффективности кортикостероидов.

Повышенная утомляемость может быть связана с эндокринными нарушениями на фоне комбинированной терапии ИТК и ингибиторами иммунных контрольных точек. На фоне монотерапии акситинибом в 21 % случаев развивался гипотиреоз, а частота этого НЯ на фоне применения комбинации акситиниба с авелумабом составляла 24 %, с пембролизумабом — 32 %. Внезапное начало, быстрое ухудшение в течение нескольких дней, головная боль или нарушения зрения с новыми характеристиками или значительным утяжелением исходно имеющихся указывают на необходимость исследования гормонального профиля (тиреотропный гормон, свободный трийодтиронин, свободный тироксин, общий тестостерон, эстроген и кортизол). При отклонениях от нормы в сторону снижения следует рассмотреть вопрос о направлении пациента к эндокринологу для решения вопроса о назначении заместительной гормональной терапии.

НАУКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Обратимся к опыту клинических исследований и реальной практике в отношении безопасности комбинированной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек и ИТК. В нашей стране на текущий момент зарегистрированы 4 такие комбинации: авелумаб + акситиниб, пембролизумаб + акситиниб, ниволумаб + кабозантиниб, пембролизумаб + леватиниб. Непрямое сравнение показало, что данные комбинации обладают сопоставимой эффективностью, однако с точки зрения безопасности и частоты развития побочных эффектов комбинация авелумаб + акситиниб имеет наиболее благоприятный профиль переносимости. В частности, в исследовании JAVELIN Renal 101, в которое включали пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, частота применения высоких доз глюкокортикостероидов при использовании комбинации авелумаба с акситинибом составила всего 11 %, что

в 2–3 раза ниже, чем было продемонстрировано в клинических исследованиях других комбинаций. Кроме того, комбинация авелумаба + акситиниб обладала минимальной гепатотоксичностью. Похожие результаты получены и в исследовании в условиях реальной клинической практики при медиане периода наблюдения более 2 лет.

По данным, опубликованным специалистами НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, на основании наблюдения 18 пациентов, получавших комбинированную терапию авелумабом и акситинибом, НЯ были зарегистрированы у 8 (44,4 %) из них, при этом у 6 (75 %) они были I–II степеней выраженности и не требовали коррекции режима лечения или редукции дозы акситиниба.

Наиболее часто регистрируемыми НЯ I–II степеней для комбинации авелумаба и акситиниба оказались гипотиреоз I–II степеней — у 4 (22,2 %) и артериальная гипертензия — у 2 (11,1 %) пациентов.

У 2 (11,1 %) больных отмечены НЯ III степени выраженности. Из них у 1 (5,6 %) пациента развился гепатит, в связи с чем ему был рекомендован двухнедельный перерыв в приеме таргетного препарата и корригирующая терапия гепатопротекторами. Дозу акситиниба редуцировали до 2 мг 2 раза в сутки, далее комбинированная терапия была продолжена.

Аутоиммунный тиреоидит III степени отмечен у 1 (5,6 %) больного. У данного пациента терапия была отложена на 1 месяц, назначено лечение дексаметазоном, L-тироксином. Далее, на фоне продолжающегося лечения дексаметазоном и L-тироксином, была возобновлена терапия авелумабом и акситинибом с применением стандартных доз.

Токсичности IV–V степеней в данном исследовании не зафиксировано. Авторы отметили, что в целом комбинация авелумаба и акситиниба обладает удовлетворительной переносимостью, по их опыту, отмены терапии из-за развития НЯ не потребовалось ни у одного пациента, получавшего данную комбинацию¹⁰.

РАБОТА С ПАЦИЕНТАМИ

Широкие терапевтические перспективы применения комбинированной терапии ИТК и ингибиторами иммунных контрольных точек, в том числе при опухолях, ранее считавшихся труднокурабельными, вызывают необходимость поиска стратегий работы с побочными эффектами, которые позволили бы отделить НЯ, связанные с иммунитетом, от возникающих в результате применения ИТК. Такие стратегии необходимы для оптимизации терапии комбинациями ИТК и ингибиторами иммунных контрольных точек и поддержания качества жизни пациентов.

Больного следует подробно информировать о возможности развития НЯ, предоставлять материалы и инструкции о необходимых действиях при их возникновении, поддерживать обратную связь, чтобы получать от пациентов сообщения обо всех случаях НЯ.

При развитии подобных реакций рекомендуется сначала оценить состояние пациента на предмет наличия признаков и симптомов, требующих немедленного вмешательства и коррекции. В случае тяжелой иммунной токсичности решение о лечении должно приниматься на основании клинических данных во избежание промедления с получением пациентом необходимого лечения. В таких случаях диагностические исследования играют в большей степени детализирующую роль.

Список литературы находится в редакции

14-16 ноября 2023 · Москва



РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2023









Российский онкологический конгресс – крупнейшее национальное онкологическое мероприятие в Европе с международным участием. Конгресс проводится Национальным медицинским исследовательским центром онкологии имени Н.Н. Блохина и Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) под эгидой Ассоциации онкологов России.

В программе будут представлены выступления ведущих отечественных и зарубежных онкологов, освещающие основные достижения в диагностике и лечении злокачественных опухолей за последний год.

Планируется проведение выставки крупнейших фармацевтических компаний, представленных на российском рынке.



rosoncoweb.ru

На правах рекламы

Сентябрьская реформа системы ОМС: чего ждать от нее практическому онкологу и его пациенту?

◀ Продолжение, начало на с. 7

— **Официально сообщается, что формально никаких изменений в объемах медицинской помощи, оказываемой в рамках ОМС, не произойдет. А новые правила вводятся, чтобы четче разграничить платные и бесплатные медуслуги, оказываемые по полису ОМС. По-прежнему бесплатной останется первичная медпомощь, специализированная, включая высокотехнологичную и лечение в стационаре, а также паллиативная и скорая. Но теперь получить тот или иной вид помощи можно будет строго по назначению врача. Если же его нет, но пациент все равно настаивает на проведении какого-либо исследования, то с ним отныне будут заключать договор на оказание платных медицинских услуг. На первый взгляд, как бы ничего страшного, но вот если начнутся перегибы...**

— Давайте по поводу «перегибов» сначала и поговорим. Мне не очень нравится это слово. Если у человека не хватает средств на еду и он начинает есть через день, то со стороны может показаться, что он «перегибает».

Теперь по поводу направлений на диагностические процедуры и методы лечения. Врач обязан назначить определенный объем диагностических и лечебных процедур в соответствии с КР и актуальным состоянием пациента, и эти процедуры должны быть выполнены в сроки, определенные программой государственных гарантий. В идеальной ситуации врача не должно волновать доступность того или иного вида диагностического исследования: он должен назначить исследование, и оно должно быть выполнено.

В реальной жизни объемы диагностических исследований согласуются в плановом порядке в зависимости от наличия средств, которых не хватает. Поэтому выполнение в положенный срок спиральной компьютерной томографии с контрастированием нуждающемуся в этом исследовании пациенту воспринимается не как обычное дело, а как какое-то счастье. Лечебное учреждение не имеет легитимной возможности отказать больному в необходимом обследовании на основании нехватки ресурсов и идет по пути создания бюрократических барьеров в виде требований дополнительных согласований показаний, подписей заместителей главного врача, протоколов врачебной комиссии и т.д., невольно вынуждая пациента пройти обследование за свои средства в сторонней организации.

Дополнительные методы исследования всегда должны выполняться по назначению врача, так как именно он несет всю меру ответственности за больного. Так всегда было и должно быть. Пациент не должен руководить своим обследованием и назначением методов диагностики в условиях ОМС, но он имеет право выполнить любое неинвазивное диагностическое исследование по своему желанию и за свои собственные средства.

Применительно к онкологической хирургии термин «высокотехнологичная медицинская помощь» является всего лишь условным обозначением части финансовых средств, так как подавляющее большинство «больших» онкологических операций подходят под определение высокотехнологичных, а тарифы ОМС не покрывают расходы учреждения на хирургическое лечение большинства пациентов.

— **Критики новых правил считают, что отношения между медиками и страхов-**

щиками начиная с сентября превратятся в хроническое противостояние. Увеличится число штрафов, доведения дел до суда и так далее, из-за того что страховщики будут придираться к каждой копейке, которую онкологи перерасходовали на своих больных сверх нормативов ОМС.

— Интересно, а как сейчас складываются отношения между врачами и страховщиками? Нет ли такого, что уже и сейчас ситуация хуже некуда? Хроническое противостояние длится уже не первый год. Думаю, что у каждого организатора здравоохранения в системе оказания онкологической помощи есть много негативных

” **Учитывая высокую стоимость противоопухолевой терапии и клинические рекомендации, лечебное учреждение постоянно рискует превышением стоимости (среднего чека) случая госпитализации**

историй на тему взаимодействия с экспертами СМО. В специализированных лечебных учреждениях созданы целые отделы, которые должны заниматься внутренним контролем качества медицинской помощи, улучшением внутренних процессов, но в реальности они занимаются тяжбами со страховыми компаниями. С 2019 г. значительно увеличились средства ОМС в онкологии, и с этого же времени повысилась активность СМО — в частности, возникло указание ФФОМС о проверке 100 % историй болезни пациентов, получивших лекарственную противоопухолевую терапию.

Считаю необходимым сказать, что отношусь с глубоким уважением к тем немногочисленным экспертам СМО, которые сами являются практикующими специалистами-онкологами. Остальные «проверяющие», по моему субъективному мнению, являются несостоявшимися клиницистами, неспособными понять по имеющейся документации адекватность лечения онкологического пациента. Функция этих экспертов заключается в механическом поиске соответствия цифр и букв истории болезни пунктам «протокола выполнения клинических рекомендаций», составленного ФФОМС (письмо от 30.08.2018 г. № 10868/30/и).

Я уже не говорю о спорном юридическом статусе этого документа, но эксперты СМО требуют буквального соответствия медицинской документации пунктам указанного выше протокола, который, на мой взгляд, содержит много избыточных требований. Например, вкладывание копии протокола консилиума, протокола гистологического заключения в каждую из 20 историй болезни с лечением пациента одной и той же схемой химиотерапии, определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) перед каждым курсом химиотерапии. По поводу последнего требования после нашего обращения было даже получено разъясняющее письмо Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) о нецелесообразности рутинной оценки показателей коагулограммы перед каждым курсом лекарственной терапии. Также этот протокол содержит нормы, которые можно истолковывать неоднозначно. Например, требование расчета доз. Ни один онколог не лечит пациента, не рассчитав дозы, но у большинства экспертов, видимо, не хватает компетенции проверить правильность расчета дозы (или калькуляторы им не выдают), поэтому они требуют написания в истории болезни математических примеров.

Могу привести еще один пример из собственного опыта, когда один из высокопоставленных экспертов одной из СМО, который даже имеет сертификат онколога и появлялся на экране телевизора, лет пять назад после проверки нашего лечебного учреждения представил акт со множеством выявленных ошибок в лечении пациентов. При детальном анализе первых случаев выяснилось, что в одном эпизоде он перепутал адьювантную терапию с лечением метастатической формы рака, в другом — поддерживающую терапию со второй линией противоопухолевого лечения. Но доказывать свою правоту, опять же, должно лечебное учреждение, это требует больших усилий, во

время которых, учитывая сегодняшнюю скорость распространения информации, оно несет большие репутационные потери.

По моему мнению, основная причина всех споров лечебных учреждений со СМО заключается в том, что страховые медицинские организации получают прямую финансовую выгоду от выявления дефектов (истинных или мнимых) оказания медицинской помощи. На основании статьи 28 Федерального закона от 29.11.2010 № 326-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» собственными средствами страховой медицинской организации, в том числе, являются:

- 15 % сумм, необоснованно предъявленных к оплате медицинскими организациями, выявленных в результате проведения экспертизы качества медицинской помощи;
- 15 % сумм, необоснованно предъявленных к оплате медицинскими организациями, выявленных в результате проведения медико-экономической экспертизы;
- 25 % сумм, поступивших в результате уплаты медицинской организацией штрафов за не оказание, несвоевременное оказание или оказание медицинской помощи ненадлежащего качества.

Основным следствием этого является имитация процесса контроля качества и заботы о пациентах со стороны СМО путем формальных придинок при проверке медицинской документации, затем в этом процессе происходит имитация улучшения качества лечения пациентов со стороны лечебного учреждения путем добавления требуемых деталей в историю болезни, которое отнимает кучу времени у клиницистов. Далее у экспертов возникают новые претензии, и процесс повторяется.

Еще одна важная деталь состоит в том, что СМО — это коммерческие организации, и их совершенно не волнует несоответствие ресурсного обеспечения процесса оказания специализированной медицинской помощи. Ведущие специалисты отрасли, организаторы здравоохранения постоянно обращаются к законодательной и исполнительной власти с этой проблемой, но страховщики их не поддерживают — думаю, потому что свои деньги они при любых обстоятельствах получают. В ситуации недостатка ресурсов закономерно страдает качество, страдает качество — больше средств получит СМО (см. выше).

— **Могут ли онкологи пострадать от новых правил в чем-то другом кроме того, что они будут теперь работать в постоянной «фрустрации» из-за наказаний со стороны страховщиков?**

— Ничего нового в новых правилах не вижу. Лечебное учреждение как было «виновато в том, что лечит пациентов», так и осталось. Вероятность того, что в очередной раз придет для проверки эксперт СМО, которого определенным образом проинструктировали, и учреждению не оплатят счета на несколько миллионов рублей, остается очень высокой. Далее доказывать свою правоту должно лечебное учреждение путем обращения в ТФОМС и суды. На это уходят месяцы, во время которых снятые с оплаты средства, необходимые лечебному учреждению для закупки лекарственных препаратов, выплаты зарплаты сотрудникам и т.д., остаются у СМО.

По инициативе многих ведущих экспертов Ассоциации онкологов России клинические и практические рекомендации в онкологии были составлены с целью объединения комплекса современных знаний в пределах одной настольной книги для онколога. Составлялись они с идеалистических позиций, без учета материальных возможностей системы здравоохранения. Их смысл совершенно извратили страховщики, не обладающие достаточным уровнем компетенции в онкологии и требующие буквального исполнения написанного.

— **Если страховщик накладывает штраф на онкологическое учреждение, его заплатят не из кармана лечащего онколога, верно? Или он все же как-то пострадает в результате?**

— О системе штрафов и неоплат следует поговорить отдельно. Например, отсрочка курса пембролизумаба на одну неделю является причиной неоплаты 40 % случаев из самого дорогого уровня клинико-статистической группы (КСГ), в структуре тарифа которого заработная плата составляет менее 1 %. То есть почти половина средств от стоимости лекарственного препарата, который лечебное учреждение уже купило для лечения пациента, медицинской организации не возмещается. В реальных цифрах это выглядит так: пембролизумаб, 400 мг, раз в 6 недель (sh. 0876). Стоимость тарифа дневного стационара (ds. 19.096) — 788 319,87 руб. (доля заработной платы в структуре тарифа — 0,23 %). Проведение очередного курса через 7 недель согласно СМО — дефект 3.2.2., неоплата 40 % (минус 315 328 руб.). В данном случае, учитывая фармакологические особенности препарата и иммунотерапии в целом, особенно при проведении далеко не первых курсов терапии, качество лечения пациента абсолютно не снижается.

Другой пример: уменьшение длительности курса таблетированной терапии осимертинибом на 2 дня, даже при условии незначительного перерыва в лечении на 1–2 дня, приводит к таким же финансовым потерям для учреждения. Осимертиниб, 80 мг в сутки в течение 30 дней (sh 0491). Стоимость тарифа дневного стационара (ds 19.094) — 378 783,18 руб. Доля заработной платы в структуре тарифа — 2,82 %. Курс проведен в течение 28 вместо 30 дней, например, по личным причинам пациента, не связанным с медицинскими показаниями (не явился на лечение): СМО — 2.16.1, неоплата 50 % (минус 189 391 руб.). Мне непонятно, почему при отсутствии снижения

Окончание на с. 12 ▶

АКИНЗЕО®

нетупитант/палоносетрон

ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,
ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,
ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
В ОДНОЙ КАПСУЛЕ 1,2,*



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-НТ₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

Полный ответ** на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии

** Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)⁵

*** Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%⁵

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1⁵

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022).

2. Aapro M. et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084

3. Aapro M. et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33

4. Price K.L. et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646.

5. Hesketh P.J. et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.

6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference

Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер: ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022). **Торговое наименование:** Акинзео®. **Международное непатентованное наименование (МНН):** Нетупитант + палоносетрон. **Лекарственная форма:** Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-НТ₃) антагонист. Код АТХ: А04АА055. **Показания к применению:** Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. **Детский возраст до 18 лет.** **Беременность. С осторожностью:** у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. **Беременность и период грудного вскармливания:** Планирование беременности. Женщинам, планирующим беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®. **Беременность.** Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. **Период грудного вскармливания.** Неизвестно, выделяются ли палоносетрон или нетупитант в грудное молоко. **Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания.** После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. **Способ применения и дозы:** Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50%. **Пациенты пожилого возраста.** Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. **Дети.** Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. **Пациенты с нарушением функции почек.** Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. **Побочные эффекты: Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео®** – головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активно-контролируемых исследованиях у 1169 онкологических, получавших по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. **Инфекции и инвазии.** Редко: цистит. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.** Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания.** Нечасто: снижение аппетита; редко: гипокальциемия. **Нарушения психики.** Нечасто: бессонница; редко: острый психоз, смена настроения, нарушение сна. **Нарушения со стороны нервной системы.** Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гипестезия. **Нарушения со стороны органов чувств.** Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.** Нечасто: атриовентрикулярная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, атриовентрикулярная блокада второй степени, блокада ножки пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. **Со стороны органов кровотока.** Нечасто: гипертонзия; редко: гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы.** Нечасто: икота. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Нечасто: алопеция, крапивница. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.** Редко: боль в спине. **Общие нарушения.** Часто: усталость; нечасто: астения; редко: жар, боль в груди, изменение вкусоощущения. **Случаи из исследований.** Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлиненный интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST-T в ЭКГ, повышение уровня тропонина. **Передозировка.** Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео при терапии нет. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палоносетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективной. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона диализ может быть неэффективен. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** **Запор.** Так как палоносетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. **Серотониновый синдром.** Сообщалось о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-НТ₃ антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. **Синдром удлиненного интервала QT.** В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-НТ₃, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения.

RU-AKY-06-2023-v01-print. Дата одобрения: 12.05.2023.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Состояние онкологической помощи в Российской Федерации

Окончание, начало на с. 1

Ассоциации онкологов России и НМИЦ радиологии по оценке возможностей ИИ в диагностике ЗНО (в частности РЛ) показали, какую большую пользу может принести этот инновационный метод. Обработав 83 662 результата компьютерной томографии (КТ), ИИ выдал 13 413 (16 %) «находок», то есть подозрительных очагов в легких. Все они были проверены рентгенологами онкологических диспансеров. Оказалось, что 2813 (3,4 %) пациентам требуется дополнительный контроль. Сегодня эта работа продолжается для уточнения диагноза и назначения более действенного лечения многим нашим пациентам.

СКРИНИНГ «ОНКОПАТРУЛЬ»

Неоценимый вклад в работу онкологической службы вносят и так называемые инициативы на местах — например, активное участие региональных онкологов во всероссийском просветительском проекте «Онкопатруль», инициированном онкослужбой совместно с первым заместителем председателя комитета Совета Федерации по социальной политике, сенатором от Ярославской области Игорем Николаевичем Кагарманяном. Проект нацелен в первую очередь на профилактику рака молочной железы, шейки матки, яичников, кожи, простаты, кишечника, а также формирование онкологической настороженности и приверженности здоровому образу жизни у наших соотечественников.

О ДЕФИЦИТЕ КАДРОВ

По состоянию на конец 2022 года дефицит онкологов в нашей стране составлял 16 % (19 % — в амбулаторном звене и 12 % — в стационарах, а всего — 1778 врачей). Дефицит радиологов и радиотерапевтов был несколько меньше (14 и 13% соответственно).

«Наша страна далеко не единственная столкнулась с этой проблемой, — заметил академик А.Д. Каприн. — Дефицит врачей во всем мире, по данным ВОЗ, составляет 4,3 млн человек, и эта проблема постепенно усугубляется. Например, согласно прогнозам, в 2025 году дефицит врачей первичной медико-санитарной помощи в США превысит 31 тыс. Общемировая тенденция — высокий средний возраст врачей. Так, в Канаде средний возраст врача составляет около 50 лет, а в США 2/3 врачей старше 55 лет. Думается, что восполнение этого дефицита за счет увеличенного выпуска онкологов ординатурами является эффективной мерой. Но, поскольку кадровый дефицит достаточно велик, что негативно отражается на лечении наших больных, необходимо ускорить решение этой проблемы. Подготовка врачей разных специальностей в онкологии может уже в обозримом будущем снизить кадровый дефицит, и я призываю всех коллег, которые так или иначе участвуют в процессе такой подготовки, приложить все усилия, чтобы работа в этом направлении продвигалась успешно».

РАЗГОВОР О НАБОЛЕВШЕМ

Сентябрьская реформа системы ОМС: чего ждать от нее практическому онкологу и его пациенту?

Окончание, начало на с. 7

качества специализированной помощи лечебному учреждению отказывается в возмещении практически половины средств, которое оно потратило на закупку дорогостоящих лекарственных препаратов. Думаю, излишне говорить о прямом перекладывании финансовой ответственности на онколога. Такое невозможно даже представить. Учитывая, что по итогам года подобные убытки лечебного учреждения могут составлять десятки миллионов рублей, косвенно страдают все — и медицинский персонал, и пациенты.

— Существуют ли какие-то особенности работы российских страховых компаний с онкологическими учреждениями по сравнению, например, с кардиологическими или хирургическими?

— По моему мнению, особенности работы СМО с любыми лечебными учреждениями состоят в том, чтобы проверять наиболее «денежные» случаи оказания медицинской помощи. Есть разница: снять 10 % (поводов предостаточно) со случая стоимостью 15 тыс. рублей или со случая стоимостью 500 тыс. рублей? А снять 40 или 50 %? Насколько мне известно, после окончания активной фазы пандемии COVID-19, во время которой по ОМС на лечение пациентов выделялись достаточно большие средства, страховые компании с большим воодушевлением бросились

проверять эти случаи госпитализации. Учитывая значительное напряжение, с которым медики работали в то время, могу предположить, что они могли «не расставить все запяты».

— Могут ли быть «хорошие» или «плохие» страховщики? Или они более-менее одинаковы, поскольку являются лишь пешками в осуществлении госполитики в здравоохранении?

— Учитывая настройки системы, вероятность сколь-нибудь долгого существования «хорошего страховщика», выражаясь вашими словами, сводится к минимуму.

— В чем состоит самый серьезный недостаток работы страховщиков с онкологическими клиниками и можно ли его как-то исправить?

— По моему мнению, основной недостаток — имитация. Имитация заботы о пациентах, имитация контроля качества, имитация профессионализма, за которыми стоят финансовые интересы. Организации, основными направлениями деятельности которых являются соблюдение прав пациентов и внешний контроль качества их лечения, не должны получать прямую материальную выгоду от оказания некачественной медицинской помощи.

Александр Рылов, к.м.н.

Можем же, когда хотим!

Окончание, начало на с. 1

Первичной конечной точкой исследования (оцениваемой радиологически в соответствии с критериями RECIST v1.1) была частота объективного ответа (ЧОО, ORR), вторичными — выживаемость без прогрессирования (ВБП, PFS), однолетняя ВБП и однолетняя общая выживаемость (ОВ, OS). Частота объективного ответа, наблюдаемого при использовании комбинации пролголимаба, бевацизумаба и платиновой химиотерапии, составила 63,8 %.

тельных явлений (НЯ) любой степени тяжести у 98 % пациенток. 69 % возникших НЯ любой степени тяжести были связаны с лечением, причем у 20,7 % пациенток эти НЯ были 3-й степени или выше.

У 37,9 % пациенток имели место НЯ, связанные с иммунитетом (irAE), 12,1 % из которых достигли 3-й степени или выше. Наиболее частыми irAE, наблюдавшимися в ходе исследования, были эндокринные заболевания 1 или 2-й степени (26 %) и недостаточность надпочечников

The screenshot shows a news article from Targeted Oncology. The title is "Prolgolibab Triplet Shows Encouraging Efficacy/Safety in Advanced Cervical Cancer". The article is dated June 14, 2023, and is by Nichole Tucker. It includes social media sharing icons for Facebook, Twitter, LinkedIn, and YouTube. A short summary states: "According to phase 2 study results, the combination of prolgolimab, bevacizumab and platinum doublet chemotherapy showed promising efficacy and an adequate safety profile in cervical cancer." Below the summary, it mentions: "Treatment with prolgolimab (BCD-100) in combination with chemotherapy and bevacizumab (Avastin) showed auspicious efficacy and an adequate safety profile in patients with recurrent or metastatic cervical cancer, according to findings from the phase 2 CAESURA clinical trial (NCT03912402).¹"

Примечательно, что полного ответа (CRS) достигли 3,5 % пациенток, частичного (PRs) — 60,4 %, у 10,3 % заболевание оставалось стабильным (SD), у 13,8 % прогрессировало (PD) и у 12,1 % не поддавалось оценке на предмет ответа. Наблюдаемый уровень контроля над заболеванием (DCR) равнялся 74,1 %.

Медиана ВБП составила 8,45 месяца (95% ДИ, 5,72–10,94). Медиана ОВ в модифицированной популяции не была достигнута, но составила 16 месяцев для одной пациентки и превысила 14 месяцев еще для нескольких больных.

Оценка ответов по критериям iRECIST оказалась аналогичной таковой по критериям RECIST v1.1. Отношение рисков (OR) на одну пациентку составило 70,7 %, включая CRS у 3,5 % пациенток, PRs — у 67,3 %, SD — у 10,2 % и PD — у 6,9 %. DCR, основанный на этих ответах, бы равен 81,0 %. Медиана ВБП (PFS) на одного пациента составила 13,14 месяца (95% ДИ; 8,08–13,63 месяца).

Лечение пролголимабом в комбинации с бевацизумабом и дублетной химиотерапией на основе платины привело к развитию нежела-

2-й степени. По данным Л.Г. Жуковой и соавторов, возникновение энтероколита 3–4-й степени, дерматита 3-й степени и повышение уровня трансаминаз 2–3-й степени также были статистически значимыми irAE.

По крайней мере один препарат в исследуемой комбинации был отменен 15 пациенткам в результате развития НЯ. Четыре из этих НЯ были прямым результатом исследуемого лечения. Прекращение приема препарата из-за развития НЯ, связанных с иммунитетом, произошло у 3,45 % пациенток.

Дальнейшее изучение эффективности и безопасности пролголимаба в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией на основе платины продолжается профессором Л.Г. Жуковой с соавт. в рамках фазы III международного рандомизированного двойного слепого исследования FERMAТА, в ходе которого будут оценены перспективы использования данной комбинации в качестве лечения первой линии пациенток с распространенным раком шейки матки.

Иван Белокрылов

Онкология Сегодня

№ 4 (54) 2023

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
abvpress.ru

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Жуков Николай Владимирович
Шеф-редактор: Камолов Б. Ш.
Руководитель проекта: Строковская О. А.
Выпускающий редактор: Ковалева И.В.
Корректор: Бурд И. Г.
Дизайн и верстка: Степанова Е. В.
Директор по рекламе: Петренко К. Ю.
petrenko@abvpress.ru

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»
Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1
Тираж 5000 экз. Заказ № 232439

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.
Оформить подписку на издания:



Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013. Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.