



Онкология Сегодня

www.medvedomosti.media/oncology

www.abvpress.ru



ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

НОЯБРЬ 2024 № 4 (60)

Оформляйте бесплатную подписку на наше издание!

слово редактора



Николай Владимирович ЖУКОВ

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

Дорогие коллеги!

Новый выпуск газеты приурочен к XXVIII Российскому онкологическому конгрессу, который пройдет в Москве 12–14 ноября. Это одно из самых знаковых мероприятий в отечественной онкологии, традиционно завершающее череду больших конгрессов и подводящее наиболее значимые итоги прошедшего «онкологического года». Отчасти и мы в этом номере подводим итоги. Большой материал посвящен тому, как выглядят результаты завершающейся в этом году федеральной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями» глазами представителей МЗ РФ, отвечавших за администрирование этого проекта. Думаю, вам будет небезынтересно сравнить их отчет с собственными ощущениями от проделанной работы.

Другой итог и, надеемся, лишь промежуточный — реализация потенциала нового метода лечения солидных злокачественных новообразований (терапия опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами), более 40 лет пролежавшего на полке. Увы, и в онкологии есть методики, значимо опередившие свое время, причем настолько, что были отвергнуты и надолго забыты до того момента, пока их не догнало время.

И сразу же статья о том, что может это время ускорить, убрав пресловутую «трансляционную яму» — несовершенство системы доклинических и клинических исследований, стоящее на пути превращения научной идеи в работающий препарат или методику. Раз уж с этой задачей не смог справиться человеческий разум, пусть теперь поработает искусственный интеллект. Будем надеяться, что заместить живого онколога он все же в ближайшее время не сможет. Еще раз выражаю надежду, что этот номер окажется для вас интересным и позволит дополнить знания, который вы, безусловно, получите благодаря участию в онкологическом конгрессе.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Профилактика и лечение осложнений обезболивающей терапии в онкологии

Доклад под вынесенным в заголовок названием в рамках юбилейного X петербургского международного онкологического форума «Белые ночи — 2024» представила профессор Г.Р. Абузарова, рассказавшая о современной обезболивающей терапии в онкологии, борьбе с ее наиболее опасными и частыми нежелательными явлениями (НЯ), а также об инновационном российском анальгетике, доказавшем высокую эффективность при минимуме побочных эффектов.

Гузель Рафаиловна АБУЗАРОВА

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



живаемость составила 58,2%, одно-годовая летальность — 19,5%. Умерли от ЗНО 277 тыс. человек. Исходя из этих данных, число онкологических пациентов с болевым синдромом складывается из 90% от числа умерших за 2022 год, что составляет около 250 тыс., а также из 55% получающих противоопухолевое лечение, а это около 1 млн 750 тыс. человек.

в лечении болевого синдрома. С чем можно сравнить цифру 2 млн больных? Это практически соответствует населению двух городов-миллионников — Воронежа и Перми или Волгограда и Омска. Такое сравнение дает наглядное представление о масштабе медицинской проблемы, которую мы обсуждаем.

55%) разделили получающие радикальное или паллиативное противоопухолевое лечение. В наименьшей степени обезболивание требуется находящимся в длительной ремиссии после терапии ЗНО (30%).

Сначала онкологическому пациенту назначают нефармакологические методы терапии боли — например, радиотерапию как один из самых эффективных способов контроля ХБС при метастазах в кости. Также могут проводиться ортопедические операции для стабилизации поврежденных метастазами костей скелета, стентирование желчных протоков, мочеточников, желудка,

МАСШТАБ БЕДСТВИЯ

О том, насколько остро стоит проблема обезболивающей терапии в отечественной онкологической практике, говорят сухие цифры статистики. В 2022 году в нашей стране находились на учете 4 023 000 пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Пятилетняя вы-

В итоге получается, что обезболивание сегодня требуется двум миллионам онкологических больных. И это еще по минимуму, по нижней планке соответствующих цифр! Ведь при этом расчете не учитывались больные, находящиеся в ремиссии 5 лет и более. А они тоже нуждаются

Среди онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом (ХБС) на разных стадиях опухолевого процесса в наибольшей степени (70–90%) нуждаются в обезболивании пациенты с так называемой болью в конце жизни. На втором месте (75%) находятся паллиативные больные на симптоматическом лечении. Третье и четвертое места (по

Продолжение на с. 2 ▶

НОВОСТЬ

Статистика боли у онкологических пациентов

Боль — один из самых распространенных симптомов у онкологических пациентов, снижающий не только качество, но и продолжительность жизни. Около 30–40% больных испытывают ее на момент постановки диагноза и примерно 75% — на поздних стадиях заболевания.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

В целом ряде клинических исследований (КИ) продемонстрировано, что у онкологических пациентов с болевым синдромом показатели качества жизни гораздо ниже, чем у участников КИ с той же патологией, но не испытывающих боли. Болевой синдром нарушает все аспекты жизни пациентов, отрицательно влияет на их психосоциальную сферу, ограничивает повседневную и профессиональную активность, приводя к развитию эмоционального дистресса и депрессии, а также оказы-

вает неблагоприятное влияние на прогноз жизни и эффективность лечения. Пациенты с плохо контролируемым болевым синдромом меньше привержены терапии, в том числе основного заболевания. Кроме того, хронический болевой синдром (ХБС) и вызванная им депрессия сами по себе служат факторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта), что также ухудшает прогноз жизни онкологических больных.

ЧАЩЕ НЕ БЫВАЕТ

Совокупные показатели распространенности боли среди онкологических пациентов различаются в зависимости от стадии заболевания и проводимого лечения и распределяются следующим образом:

- 33%** — после радикального лечения;
- 59%** — у получающих противоопухолевую терапию в данный момент;
- 64%** — при прогрессирующем процессе, метастатическом ЗНО и у паллиативных пациентов;

66% — у пожилых паллиативных пациентов онкологического профиля, получающих симптоматическое лечение;

68% — при периферической нейропатии, вызванной химиотерапией. По данным крупного европейского исследования (12 стран, 3066 участников с болевым синдромом) среди онкологических пациентов, которые испытывают боль несколько раз в месяц или чаще, 93% оценили ее как умеренную или сильную

Окончание на с. 6 ▶

Профилактика и лечение осложнений обезболивающей терапии в онкологии

◀ Продолжение, начало на с. 1

кишечника и иных полых органов. Некоторым больным требуется внутриаартериальная химиоэмболизация опухолей, внутривенная фотодинамическая терапия или внутривенная химиотерапия при канцероматозе брюшины. При раке поджелудочной железы может быть осуществлена блокада солнечного сплетения. Используются также нейрохирургические блокады и методы электростимуляции. И, разумеется, на каждом этапе противоопухолевого лечения онкологических пациентов сопровождается фармакотерапия, причем борьба с болью занимает в ней важное место.

Фармакотерапия боли в онкологической практике осуществляется препаратами из четырех групп:

- Парацетамол, метамизол натрия и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к первой ступени терапии ноцицептивной боли в онкологии.
- Слабые опиоиды — это препараты второй ступени терапии ноцицептивной умеренной боли.
- Сильные опиоиды используются на третьей ступени борьбы с сильной ноцицептивной болью.
- Антинейропатические средства (габапентиноиды и другие антиконвульсанты, а также антидепрессанты) также применяются в терапии боли у онкологических пациентов.

КОНЫЯК С ТАБЛЕТКОЙ

— Ургентные состояния при терапии боли неопиоидными анальгетиками, — посетовала Г.Р. Абузарова, — могут оказаться достаточно опасными. У пожилых пациентов и больных с циррозом или метастазами в печень период полувыведения парацетамола при однократном приеме увеличивается втрое. Помните об этом, коллеги!

Мало кто знает, что всего одна рюмка алкоголя вместе с приемом парацетамола у пожилого человека способна вызвать тяжелую дисфункцию печени вплоть до развития недостаточности этого органа.

Что же касается применения другого неопиоидного анальгетика — метамизола натрия, то мне кажется, что Росздравнадзору пора обратить внимание на эту недопустимую ситуацию. В одной ампуле лекарства содержится 2,5 г активного вещества. Но в инструкции указано, что максимальная разовая доза — всего 1 г, а суточная — 2 г. Тем не менее медсестры часто не обращают на это внимания, вводя больному утром и вечером по полной ампуле препарата, поскольку он не учетный. Тогда за день он получает 5 г, что в два с половиной раза больше максимальной суточной дозы. Это может привести к тяжелым осложнениям.

В 2018 году в клинические рекомендации (КР) по применению НПВП были внесены дополнения, подробно описывающие ограничения по использованию этих неопиоидных анальгетиков при целом ряде заболеваний. Документ напоминает, что для НПВП характерны не только желудочно-кишечные осложнения, но и нефрологические, гепатологические и кардиологические (вплоть до развития сердечно-сосудистых катастроф), а также многие другие (https://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/npr/npr_2_2018_clinrec.pdf). Помните и о том, что многие наши больные — это пожилые коморбидные пациенты. Поэтому загляните в этот список ограничений, касающихся, возможно,

и вашего больного, прежде чем в борьбе с онкологической болью назначить ему НПВП.

САМЫЕ ЧАСТЫЕ

В последнем перечне (2023) разрешенных к применению в России неинвазивных опиоидных анальгетиков перечислены 15 лекарственных форм в капсулах, таблетках и каплях. Это трамадол, трамадол в комбинации с парацетамолом, тапентадол, пропионилфенилэтоксиметилпиперидин, морфин, оксикодон в комбинации с налоксоном, фентанил, бупренорфин в комбинации с налоксоном и, наконец, тримеперидин.

Согласно этому же списку, 8 опиоидных анальгетиков применяются в форме растворов для инъекций: трамадол, тримеперидин, фентанил, бупренорфин, морфин, комплексный препарат омнопон (кодеин вместе с морфином, носкапином, папаверина гидрохлоридом и тебаином), налбуфин и буторфанол.

У пожилых больных и пациентов с циррозом или метастазами в печень период полувыведения парацетамола увеличивается втрое. А рюмка алкоголя вместе с приемом парацетамола способна вызвать печеночную недостаточность

К наиболее частым НЯ со стороны опиоидных анальгетиков относятся:

- угнетение дыхательного центра, затруднение дыхания (апноэ при передозировке);
- нарушения психики (спутанность сознания, бессонница);
- нарушения со стороны центральной нервной системы — головокружение, головная боль, непроизвольное подергивание мышц, сонливость;
- нарушения со стороны сосудов — приливы крови к лицу, снижение артериального давления;
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — тошнота, запор, боль в животе, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, рвота;
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (гипергидроз, сыпь);
- общие расстройства и нарушения в месте введения (астения и зуд);
- при длительном применении в течение 1–2 недель (а иногда и в течение 2–3 дней) возможно развитие привыкания (ослабления обезболивающего действия) и опиоидной лекарственной зависимости.

— Опиоидная седация — одно из самых серьезных осложнений применения наркотических анальгетиков, — сообщила Гузель Рафаиловна. — Многие коллеги опасаются его, но, мне кажется, оно не так страшно, и его можно избежать, если применять опиоидные анальгетики с осторожностью и грамотно. Седация обычно уменьшается через несколько дней после начала приема опиоида. Пациентам, у которых она остается выраженной или усугубляется, рекомендую снижать дозу опиоида, если, конечно, болевой синдром при этом остается под контролем. Либо же необходимо менять (или, как мы говорим, ротировать) опиоидный препарат.

ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ

На фоне прогрессирующей седации следует уменьшить или прекратить прием адьювантных седативных средств из группы анксиолитиков и обеспечить поступление достаточного

количества жидкости в режиме форсированного диуреза. При ургентных состояниях требуется введение дыхательных analeптиков — кордиамина либо сульфокамфокина. Необходимо незамедлительное промывание желудка, если препарат был пероральным, а также назначение сорбентов и слабительных.

Введение налоксона становится обязательным при частоте дыхательных движений менее 8–10 в минуту. Очень важно не допускать пациента до состояния столь сильной седации! После инъекции налоксона дыхание быстро нормализуется, но вместе с этим вернется сильная боль. Поэтому до введения налоксона стоит попробовать несколько простых, но проверенных способов противодействия опиоидной седации. Это акупунктура или акупрессура в точке жэнь-чжун, или реанимационной точке, которая находится по средней линии между верхней губой и носом.

Можно дать больному вдохнуть резкий запах, например нашатырного спирта. Иногда достаточно просто распахнуть окна или направить поток воздуха от вентилятора на лицо пациента. Эти стимулирующие воздействия заставляют больного сделать рефлекторный глубокий вдох, позволяя врачу обойтись без нарушения в результате введения налоксона с таким трудом налаженной системы опиоидного обезболивания.

ОПИОИДНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

К распространенным осложнениям наркотических анальгетиков относится опиоидная констипация (запор), способная вызвать или усугубить кишечную непроходимость. Для предотвращения этого ургентного состояния необходимо:

- соблюдение водного режима, особенно в жару;
- профилактическое назначение слабительных (лактолоза и др.);
- облегчение опорожнения кишечника при запорах с помощью осмотических слабительных, увеличивающих адсорбцию воды в кишечнике (лактолоза, макрогол и др.);
- назначение стимуляторов функции тонкого (касторовое и вазелиновое масло) и толстого кишечника (сенна, бисакодил, натрия пикосульфат);
- регулярные очистительные клизмы при неэффективности слабительных.

У некоторых пациентов прием опиоидов вызывает головокружение и повышает риск падений из-за стимуляции триггерных зон хеморецепторов не только в ЖКТ, но и в вестибулярном аппарате. Для предотвращения риска падений рекомендуется медленная титрация дозы опиоидов (начиная с малых доз с постепенным повышением). Ни в коем случае нельзя сочетать опиоиды с бензодиазепинами!

Следует также применять стратегию уменьшения риска падений как одного из серьезных осложнений терапии ХБС у онкологиче-

ских больных. Речь идет о создании вокруг них безопасной окружающей среды, информировании пациента и медицинского персонала о данной угрозе, использовании ходунков и прочих приспособлений.

Мучительными для пациента бывают также опиоидные тошнота и рвота — нередкие осложнения терапии боли. Их можно купировать, снизив дозу наркотических анальгетиков или заменив один из них на другой. Целесообразно также назначение:

- дофаминергического препарата галоперидола;
- прокинетиков с дополнительными дофаминергическими свойствами (метоклопрамида и мотилиума) или стимулятора моторики ЖКТ ганатона;
- избирательного антагониста серотониновых рецепторов 5HT₃ ондансетрона;
- оланзапина — атипичного антипсихотика класса тиенобензодиазепинов;
- фиксированной комбинации нетупитанта (селективного антагониста рецепторов нейрокинина-1 и субстанции P) и палонсетрона (антагониста рецептора 5-HT₃).

ТЕРАПИЯ ПРОРЫВОВ

Прорывная боль — это эпизод сильной боли у пациентов, получающих стабильную опиоидную терапию в режиме, позволяющем держать под контролем постоянную боль на уровне слабой. Такие прорывы, обусловленные непроизвольными или произвольными действиями и процедурами, возможны на фоне терапии тяжелого ХБС у пациентов, получающих сильные опиоиды замедленного высвобождения. Прорывы боли обычно провоцируются кашлем, икотой, тенезмами или болью при движении, проведении клизмы, санации трахеи и др. Для предотвращения прорывов необходимо назначить дополнительный анальгетик с быстрым высвобождением:

- раствор морфина для приема внутрь от 10 мг и выше;
- морфин по 5 или 10 мг в таблетках быстрого высвобождения;
- просидол (20 мг под язык);
- морфин, омнопон или тримеперидин подкожно или внутривенно.

При постоянном введении указанных препаратов парентерально:

- следует избегать внутримышечных инъекций;
- нельзя одновременно назначать опиоиды разных групп (морфин и бупренорфин, фентанил и бупренорфин);
- нельзя применять трамадол для терапии прорывов боли, если пациент использует трансдермальную терапевтическую систему фентанила (более 25 мкг в час) или морфин перорально (более 30 мг в сутки);
- если в течение нескольких дней приходится применять 3–4 экстренные дозы для купирования прорыва боли, следует повысить дозу основного опиоидного препарата.

Если пациент плохо переносит опиоидную терапию, целесообразно сменить препарат, назначив принципиально другое средство. К счастью, в нашей стране это уже возможно, поскольку именно российские фармакологи разработали анальгетик, лишенный побочных эффектов опиоидов.

ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ

С 2004 года в нашей стране велись работы по скринингу пептидов, которые можно было бы использовать в качестве веществ

с обезболивающим эффектом. В результате в 2006 г. выбор остановился на молекуле тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида. Ее признали наиболее перспективным тетрапептидом для дальнейших исследований и разработки лекарственного препарата.

Новая субстанция, а она уже выведена на отечественный фармрынок под названием Тафалгин® («Сотекс», Россия) как препарат для подкожных инъекций, является высокоспецифичным агонистом $\mu 1$ -опиоидных рецепторов и практически не взаимодействует с $\mu 2$ - и остальными опиоидными рецепторами, что очень важно в контексте потенциальных побочных эффектов. Ключевой эффект $\mu 1$ -опиоидных рецепторов — анальгезия. При этом $\mu 2$ -рецепторы в основном отвечают за все те серьезные и порой жизнеугрожающие НЯ, о которых говорилось выше (седация, депрессия дыхания, тошнота и рвота, риск падений, констипация, атония мочевого пузыря, миоз и т.д.).

Есть и другие причины, почему у Тафалгина практически нет побочных эффектов, характерных для наркотических анальгетиков. В отличие от опиатов метаболизм Тафалгина не зависит от цитохрома P450, из-за чего нет и проблемы лекарственных взаимодействий. У Тафалгина активна сама исходная молекула, она действует быстро и напрямую, без промежуточного метаболизма пролекарства. Продукты метаболизма Тафалгина безопасны, поскольку это аминокислоты и дипептиды. Наконец, данный препарат не кумулируется в организме при многократном подкожном введении.

Среди пациентов с хроническим болевым синдромом на разных стадиях опухолевого процесса в наибольшей степени нуждаются в обезболивании пациенты с болью в конце жизни (70–90 %), а также паллиативные больные (75 %)

Тафалгин® имеет тетрапептидную структуру, отличную от опиоидных молекул. Исследования доказали высокую эффективность препарата, сопоставимую с эффективностью золотого стандарта обезбоживания в паллиативной медицине — морфина. Тафалгин® не вызывает физической или психической зависимости, а его НЯ переносятся значительно легче, чем у всех применяемых в современной онкологии анальгетиков. При этом у препарата нет зарубежных аналогов.

Г.Р. Абузарова остановилась на шести клинических исследованиях (КИ) Тафалгина при участии 640 пациентов. Уже завершились:

1. КИ I фазы (39 здоровых добровольцев) с оценкой безопасности, переносимости и фармакокинетики различных доз Тафалгина®.
2. КИ II фазы (42 онкологических больных с ХБС, вызванным ЗНО).
3. КИ III фазы (179 онкобольных с ХБС, вызванным ЗНО).
4. КИ с участием 100 пациентов с ХБС в раннем послеоперационном периоде.

На стадии завершения находятся следующие работы:

- КИ с участием 280 пациентов с ХБС в раннем послеоперационном периоде;
- наблюдательная программа мониторинга эффективности и безопасности препарата Тафалгин® в реальной клинической практике «НИКИТА» (20 центров, 500 участников).

О программе «НИКИТА» профессор Г.Р. Абузарова, главный исследователь этого проекта, рассказала на примере тех 50 онкологических пациентов с ХБС (средний возраст 55 лет, 38 % женщин и 62 % мужчин), чьи данные уже обработаны, а результаты проанализированы. У 38 % этих пациентов ХБС возник как осложнение основного онкологического заболевания, у 24 % — в ответ на лучевую терапию и еще у 24 % — в ответ непосредственно на основное заболевание. 24 % больных получали Тафалгин® в качестве монотерапии, а 76 % — в составе комбинированного лечения (ненаркотические, наркотические либо адьювантные анальгетики). Вот основные результаты, которые были получены:

- Быстрота действия — время наступления обезболивающего эффекта Тафалгина® в среднем составило 13 минут.

- Клинически значимое снижение боли через 15 минут после введения лекарства отмечалось у 88 % пациентов, а через 30 минут — у 92 %.
- Достаточный уровень обезболивания (боль не превышает 3 баллов по шкале NRS от 0 до 10) через 60 минут достигнут у 84 % пациентов.
- У 64 % больных переносимость терапии была отличная, у 27 % — хорошая и у 9 % — удовлетворительная.
- Большинство (70 % врачей и 62 % пациентов) оценили результат терапии Тафалгином как хороший или отличный.
- При комбинированном применении Тафалгина с другими анальгетиками опасных взаимодействий не обнаружено.

Поскольку Тафалгин® относится к фармакотерапевтической группе «прочие анальгетики и антипиретики», но не к «наркотическим и психотропным препаратам», рецепт на него выписывают на обычном бланке, лекарство не требует специального хранения и учета.

— Таким образом, — подытожила свое выступление Г.Р. Абузарова, — в лечении ХБС у онкологических пациентов Тафалгин® показал высокую эффективность с хорошей переносимостью. Говорим ли мы о боли, вызванной ЗНО или осложнениями опухолевого процесса, боли при паранеопластическом синдроме, последствиях астенизации, обусловленной противоопухолевым лечением, Тафалгин® уверенно доказал свою принадлежность к тем инновационным анальгетикам, которые сегодня позволяют пациенту все увереннее управлять болью и не допускать, чтобы она управляла им.

Александр Рылов, К.М.Н.

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 с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Регистрационный номер: ЛП-№(001039)-(РГ-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 ацетата тригидрат, уксусная кислота ледяная, вода для инъекций), острая интоксикация препаратами центрального действия: анальгетики, психотропные и снотворные препараты, 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 назначаются, 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 $\geq 1/100$ 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, гипертония, одышка, запор, рвота, сухость во рту, тошнота, зуд, дискомфорт в конечностях, мышечная слабость, напряжен-

ность мышц, гипертермия, дискомфорт, ощущение жара, чувство дискомфорта в груди, белок в моче, повышение систолического артериального давления, повышение числа эозинофилов, снижение МНО, удлинение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), укорочение протромбинового времени.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные АUC и C_{max} , 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 АUC и C_{max} 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 АUC 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.

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 дозолимитирующей 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 15 09, www.sotex.ru

pharmacovigilance@sotex.ru
«Горячая линия» 8 800 250 48 25
WhatsApp +7 915 322 64 43

СООБЩИТЬ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ
МОЖНО В СЛУЖБУ ФАРМАКОНАДЗОРА
ЗАО «ФАРМФИРМЫ» 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.

Борьба с онкологическими заболеваниями: что в итоге?

Об основных достижениях принятого шесть лет назад федерального проекта (ФП) «Борьба с онкологическими заболеваниями» и проблемах в его реализации, а также о перспективах развития онкологической службы в 2025–2030 гг. рассказала на сессии «Перспективы развития онкологической службы» в рамках юбилейного X петербургского международного онкологического форума «Белые ночи — 2024» Е.В. Каракулина, директор Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России. Именно этот департамент выступает администратором ФП.

Екатерина Валерьевна КАРАКУЛИНА

Директор Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России



СМЕРТНОСТЬ СНИЗИЛАСЬ

Онкологические заболевания остаются для государства серьезным бременем, в том числе финансовым. Несмотря на все усилия в борьбе со злокачественными новообразованиями (ЗНО) в течение последних шести лет, они по-прежнему занимают второе место в структуре смертности, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее за 2016–2023 гг. смертность от ЗНО в стране сократилась примерно на 5% — с 202 до 191 случая на 100 тыс. населения. По мнению спикера, это связано с успешной реализацией ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями».

К сожалению, за тот же период заболеваемость и распространенность ЗНО выросли с 409 до 461 и с 2399 до 2845 случаев на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости мужчин лидируют опухоли легких, желудка и простаты, женщин — молочной железы, ободочной кишки и поджелудочной железы.

Удельный вес опухолей легких наиболее высок в структуре смертности как женщин (51%), так и мужчин (43%). Причем по мере роста продолжительности жизни россиян происходит «старение» большинства ЗНО, что проявляется быстрым увеличением показателей смертности от онкологических заболеваний мужчин и женщин в возрастных группах 70–74 года и старше 85 лет. Однако наблюдается и пока непонятное повышение летальности от ЗНО в совсем молодой возрастной группе от 15 до 19 лет.

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА

Структура онкологической службы России выглядит следующим образом. В 89 субъектах страны действуют 100 онкологических больниц, диспансеров и медицинских центров. В этих учреждениях, а также непосредственно в многопрофильных ЛПУ развернуто 38 205 круглосуточных онкологических коек. С 2016 года их стало больше на 3,4%, при этом обеспеченность койками на 10 тыс. населения оставалась практически неизменной и в 2023 году составила 2,5 на 10 тыс. населения.

Число первичных онкологических кабинетов сократилось с 2502 в 2016 году до 2125 в 2023-м. В то же время с 2018 года непрерывно открывались центры амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) — по состоянию за первое полугодие 2024 года их уже начитывается 540.

ЦАОП создаются как структурные подразделения медицинских организаций (МО) для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи. Основные их задачи — диагностика и лечение онкологических пациентов. Все это они теперь могут получать ближе к дому. ЦАОП может быть организован на базе поликлиники, центральной районной больницы, многофункционального медицинского центра, иногда даже онкодиспансера. Как правило, происходит это на базе той МО, которая уже достаточно оснащена необходимым диагностическим оборудованием.

Организация ЦАОП не предполагает ликвидации первичных онкологических кабинетов, куда пациент может быть направлен врачом поликлиники точно так же, как и в ЦАОП. Все зависит от особенностей региона: его площади, плотности населения, транспортной доступности и ресурсной базы региональной онкологической службы. Поэтому принимать решения об открытии ЦАОП, определять их число и локализацию, а также количество прикрепленного населения необходимо по результатам глубокого анализа ситуации в регионе.

ДОСТУПНОСТЬ И КАЧЕСТВО

Екатерина Валерьевна отметила положительные тенденции в кадровом обеспечении онкологической службы. С начала реализации ФП число онкологов увеличилось на 37%, гематологов — на 13%, а радиологов и радиотерапевтов — на 2%. Всего в службе сейчас заняты 10 901 онколог, 1684 гематолога и 1610 радиологов и радиотерапевтов. Почти каждый третий врач имеет высшую или первую квалификационную категорию. Таким образом, образовательный уровень сотрудников онкологической службы растет.

С 2016 года существенно сократился коэффициент совместительства врачей всех четырех вышеупомянутых специальностей, что следует рассматривать как положительный тренд в кадровом обеспечении. Все главные направления работы службы в последние 6 лет, относящиеся к доступности и качеству МП, были заложены в 323-м Федеральном законе от 21.11. 2011.

Этот документ предписывает:

- приближение медицинской помощи (МП) к месту проживания или работы пациентов;
- обеспечение транспортной доступности МП за счет продуманной маршрутизации;
- сохранение достаточного числа врачей всех необходимых специальностей;
- обеспечение больных всеми видами терапии в соответствии с клиническими рекомендациями (КР) и стандартами вне зависимости от того, где проживает пациент;
- предоставление онкологической службой всего гарантированного объема МП в соответствии с программой госгарантий бес-

платного оказания гражданам указанной помощи.

АКТИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

За шесть лет реализации ФП много сделано для развития нормативно-правовой базы. В результате уже появились продуманные и четкие нормативные документы по большинству направлений борьбы за здоровье онкологических больных. Вот лишь некоторые из разработанных в последние годы методических рекомендаций:

- по организации ЦАОП и маршрутизации пациентов с подозрением на ЗНО или уже диагностированным онкологическим заболеванием, а также приказы Минздрава России об утверждении соответствующих порядков;
- по оказанию МП взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- по организации диспансерного наблюдения за взрослыми онкологическими больными;
- по оказанию МП по профилю «детская онкология»;
- по проведению профилактического медосмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения.

5 февраля 2024 года постановлением правительства России внесены изменения в правила денежных выплат стимулирующего характера в рамках первичного звена здравоохранения. Теперь выплату в одну тысячу рублей будет получать за обнаружение ЗНО всего лишь один доктор, который по итогам, например, диспансеризации или профилактических осмотров впервые направит пациента на углубленные обследования для выявления у него возможного онкологического заболевания.

ПРОГРАММЫ В РЕГИОНАХ

Основное внимание в развитии онкологической службы на местах уделяется совершенствованию региональных программ, в том числе в отношении маршрутизации пациентов. Такие программы тщательно обсуждаются вместе с главными внештатными специалистами-онкологами регионов, корректируются с учетом имеющейся материально-технической базы, кадрового обеспечения и особенностей географического положения соответствующего субъекта страны.

Также проводится ежеквартальный мониторинг выполнения региональных программ. По результатам первого квартала 2024 года осуществлено 7500 мероприятий, хотя запланировано было больше — 8700. В среднем процент реализации мероприятий региональных программ составил 92,3%, но в 35 субъектах России этот показатель оказался ниже приведенной цифры. Хуже всего (лишь на 86,8%) выполнялись запланированные мероприятия по вторичной профилактике онкологических заболеваний.

На это направление лечебной работы Минздрав России обратит особое внимание.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ОСМОТРЫ

В этом году профосмотрами и диспансеризацией планировалось охватить 102,45 млн человек. По информации на конец июля, 48,7% из них уже прошли соответствующие осмотры, в том числе и онкоскрининг. В рамках диспансеризации он предусмотрен для ЗНО легких, шейки матки, молочных желез, простаты, толстого кишечника, желудка, пищевода и двенадцатиперстной кишки.

Если в 2019 году профосмотрами было охвачено 47,2% взрослого и детского населения страны, то в 2023-м — уже 59,7%, в 2024-м показатель запланировано довести до 70% за счет повышения мотивации врачей первичного звена на направление пациентов на профосмотры или диспансеризацию. Важно не только охватить профосмотрами как можно больше россиян, но и провести их качественно.

Сегодня уже по нескольким федеральным округам есть положительная динамика по частоте первичного выявления ЗНО за 5 месяцев 2024 года по сравнению с тем же периодом 2019 года. Наибольший прогресс достигнут в Уральском федеральном округе (УФО). Здесь в 2024 году в ходе профосмотров и диспансеризации было выявлено 183 первичных случая ЗНО на 100 тыс. населения против 38 случаев в 2019-м (в целом по России — 97,1 случая в 2024 году против 89,3 в 2019-м).

Кроме УФО, положительной динамики удалось добиться коллегам из Приволжского, Сибирского и Дальневосточного округов. Однако в остальных округах и 57 регионах страны динамика отрицательная, то есть в этом году на профосмотрах было выявлено меньше первичных случаев ЗНО по сравнению с 2019-м.

НАПРЯЖЕННАЯ РАБОТА

Доля выявления ЗНО на 0–2-й стадиях в целом по России увеличилась с 2019 по 2024 год с 62,6% до 71,6%. В большинстве федеральных округов, за исключением Северо-западного и Южного, выявляемость ЗНО на ранних стадиях за прошедшие 6 лет возросла. Тем не менее, в 53 регионах страны этот показатель снизился по сравнению с 2019 годом. На данном направлении еще предстоит большая и напряженная работа.

Пролечив онкологического больного в клинике, мы должны в течение трех дней поставить его под диспансерное наблюдение. Кроме того, приказом Минздрава России № 168н от 15.03.2022 определен перечень 55 групп предраковых заболеваний, для которых характерен высокий риск развития ЗНО, а значит, за такими пациентами также

должно проводиться диспансерное наблюдение. Важная роль в нем принадлежит врачам первичного звена. Причем такой работой должны заниматься не только участковые терапевты, но и инфекционисты, эндокринологи, неврологи, хирурги, урологи, травматологи-ортопеды, офтальмологи, дерматологи, гинекологи и стоматологи.

Именно эти доктора в зависимости от степени тяжести и особенностей патологии, которой страдает пациент, должны назначать различные обследования, а также самостоятельно выбирать график динамического наблюдения за больным и кратность визитов к специалистам. Качество подобной работы существенно возрастет, если она будет проводиться при участии онколога. Е.В. Каракулина призвала коллег активнее взаимодействовать с врачами первичного звена, добиваться регулярного и плодотворного сотрудничества.

ЦЕНТРЫ ПОМОЩИ

Существенным успехом в реализации ФП стала организация в 2019–2024 гг. 540 центров амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП). Всего же до конца этого года должно быть открыто 555 подобных центров. Благодаря им для многих тысяч больных место жительства приблизилось к месту лечения. Появилась возможность проводить всю необходимую диагностику непосредственно в одном ЛПУ. Сократились сроки постановки диагноза и назначения лечения. Снизилась нагрузка на онкодиспансеры. Именно ЦАОП стали основной базой для диспансерного наблюдения за онкобольными.

Екатерина Валерьевна отметила, что важно не просто открыть очередной ЦАОП, но и организовать его эффективную работу. С этой целью сотрудники возглавляемого ею департамента совместно с главными внештатными онкологами регионов осуществляют постоянный мониторинг деятельности таких центров, к которым в данный момент уже прикреплены 102,2 млн человек. За первый квартал текущего года центры посетили более миллиона россиян, причем каждый четвертый обращался с подозрением на ЗНО. На диспансерное наблюдение было поставлено 57,1 тыс. пациентов.

Таким образом, центры начали успешно работать, в том числе для выявления онкологических заболеваний. Только за 3 месяца 2024 г. в данных учреждениях было диагностировано 56,9 тысяч случаев ЗНО, причем 64 % из них на 1–2-й стадиях. Этот показатель выше общероссийского (60,5 %).

197,5 тыс. человек (чаще всего с раком молочной железы, простаты и толстой кишки) получили противоопухолевую терапию в дневных стационарах на базе ЦАОП. В то же время анализ работы этих центров выявил ряд недостатков: в трех еще нет онкологов, в ста двух укомплектованность врачами ниже 50 %, 111 центров посещают менее 8 пациентов в день. 176 центров оснащены оборудованием не полностью, еще в 75 нет дневных стационаров.

НОВОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

За период с 2019 г. по первый квартал 2024-го на дооснащение и переоснащение оборудованием 221 онкологического ЛПУ было выделено 110,1 миллиарда рублей. Всего же эти ЛПУ получили 13 087 единиц оборудования, в том числе 841 единицу тяжелого оборудования (устройства для рентгеновских исследований, компьютерной, магнитно-резонансной томографии и лучевой терапии). Заработали три центра протонно-лучевой терапии. План по вводу в эксплуатацию но-

вого оборудования за годы реализации ФП уже выполнен на 100 %. Если в 2019 году доля отечественной техники при закупках в рамках ФП составляла лишь 17 %, то за 5 месяцев 2024 года этот показатель вырос до 46 %.

Поступление нового оборудования сегодня отслеживается как главными внештатными онкологами регионов, так и органами исполнительной власти субъектов РФ. По результатам такого мониторинга только 73 региона полностью законтрактовали 100 % поступившего к ним оборудования. В четырех регионах объявлены еще не все аукционы. Как заметила докладчик, эти и ряд других недостатков оснащения онкологических ЛПУ медицинским оборудованием хорошо известны Минздраву России. Ведется работа по решению существующих проблем.

ДОСТУП К ВМП

За шесть лет реализации ФП было создано 18 референсных центров для патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и лучевых исследований. Только за последние пять месяцев реализации ФП референс-центры провели 14,3 тыс. телемедицинских консультаций, а начиная с 2020 года — 61 тыс. консультаций. За прошедшие пять лет в таких центрах также было выполнено 376 тысяч лабораторных исследований, что стало хорошей помощью российским онкологам.

Параллельно с развитием онкологической службы совершенствуется и высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП). В программе государственных гарантий ежегодно пересматриваются уже имеющиеся и добавляются новые методы ВМП. За последние 7 лет в программу были включены 11 новых видов ВМП, в том числе относящиеся к протонно-лучевой терапии.

В 2019–2024 гг. объем оказания ВМП по профилю «онкология» увеличился с 1100 до 1350 тыс. операций в год, а число пролеченных онкологических больных возросло на 4,7 % — со 186,1 до 194,9 тыс.

Действенные методы инновационной диагностики и лечения связаны с использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). В Государственном реестре лекарственных средств зарегистрированы уже 62 отечественных РФЛП, в том числе йод-125, иттрий-90, рений-188, лютеций-177, радия хлорид-223 и другие.

Федеральные, региональные и частные ЛПУ сейчас все шире применяют такие медикаменты. Уже более 300 медицинских организаций имеют лицензии на оказание медицинской помощи с применением РФЛП. Количество диагностических исследований с использованием таких средств достигло 743,5 тыс. процедур в год.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Основным источником финансирования онкологической помощи остаются средства ОМС. Кроме того, по-прежнему осуществляется федеральное и региональное льготное лекарственное обеспечение онкобольных.

За годы реализации ФП на лекарственную терапию из государственного бюджета было выделено 1,1 трлн рублей. Таким образом, ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями» по объему финансирования оказался самым крупным среди всех реализуемых сегодня в стране программ борьбы с разного рода патологиями. Причем денег на борьбу со ЗНО из федерального бюджета с каждым

годом выделяется все больше — например, в 2023 году на лекарственное лечение ЗНО было направлено на 76 % больше средств по сравнению с 2019-м. За тот же период было выписано более 21 млн льготных рецептов на сумму 270 млрд рублей.

Минздрав активно взаимодействует более чем с сорока профессиональными сообществами в области онкологии. За время реализации ФП было издано 84 КР по онкологическим заболеваниям, в том числе 20 — по онкогематологии. Были утверждены 198 стандартов оказания МП, и 61 стандарт пока еще проходит внутриведомственное согласование.

В 2025 году мы начнем выполнять постановление правительства, требующее, чтобы МП оказывалась в соответствии с КР. Поэтому мы должны пересмотреть 43 из 84 изданных сегодня рекомендаций, чтобы они в большей степени соответствовали реалиям нашего здравоохранения. При этом объем МП, применяемой в соответствии с КР, постоянно увеличивался и задолго до 2025 года. Например, число случаев лекарственного лечения ЗНО, основанного на КР, в условиях круглосуточного стационара с 2019 по 2024 год выросло на 38 %. Тот же показатель увеличился на 23 % при комбинированном применении лекарств и лучевой терапии.

В 2024 году был утвержден и уже применяется перечень из 20 дорогостоящих генно-инженерных противоопухолевых препаратов, при назначении которых необходимо молекулярно-генетическое исследование с получением документально подтвержденного результата. Это требование введено не только для повышения эффективности использования средств ОМС, но и для увеличения качества лекарственной терапии ЗНО.

ПОВЫСИТЬ КАЧЕСТВО

Сопроводительная терапия предполагает лечение и профилактику:

- хронической боли;
- анемии;
- тошноты и рвоты,
- патологических изменений костной ткани;
- дерматологических реакций;
- тромбозов;
- гепато-, кардио- и нефротоксичности, а также других осложнений противоопухолевого лечения.

Распространенность подобных расстройств в онкологической практике очень высока, и они нередко оказываются жизнеугрожающими. Поэтому за годы реализации ФП алгоритмы сопроводительной терапии были прописаны в КР, а в 2024 году подобное лечение появилась в программе государственных гарантий. Программой предусмотрены 34 клинико-статистические группы заболеваний (КСГ), требующие применения сопроводительной терапии в условиях круглосуточного стационара, и 35 КСГ — в условиях дневного стационара.

Применение модели КСГ позволит повысить качество сопроводительной терапии и обеспечить более рациональное расходование финансовых ресурсов. А также применять более высокую оплату за более сложные и тяжелые случаи лечения, что повысит заинтересованность ЛПУ в выполнении такой терапии.

Подобные же благоприятные финансовые условия должны быть созданы и для медицинской реабилитации (МР) — не менее важной составляющей МП по профилю «онкология», чем сопроводительная терапия.

Но для этого потребуются изменение нормативной базы по оказанию помощи по профилю МР. Дело в том, что онкореконструкция еще не выделена как отдельная структура в терапии ЗНО, а выполняется в формате общесоматической терапии с соответствующим уровнем оплаты на основе КСГ.

Сегодня существуют только 2 КСГ для реабилитации в дневном стационаре и 3 КСГ — в условиях круглосуточного стационара. Подобные КСГ относятся к реабилитации после онкоортопедических операций и к лекарственной борьбе с проявлениями постмастэктомического синдрома. Но этого явно недостаточно с учетом того, насколько обширен арсенал современных методов МР, а также со все более частым использованием реабилитации для онкобольных. Только в 2022–2023 гг. число российских больных, прошедших МР амбулаторно, выросло на 47 %, и на 40% увеличилось финансирование подобной помощи.

ЧТО ВПЕРЕДИ?

Итак, осталось всего шесть месяцев до завершения ФП. Онкологическая служба в последние два года достигла подавляющего большинства поставленных задач, а президент страны уже поставил перед нами новую цель на 2025–2030 гг. В соответствии с его указом от 07.05.2024 г. «О национальных целях развития РФ на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года», а также в соответствии с перечнем поручений по реализации послания президента Федеральному собранию от 30.03.2024 г., начиная с 2025 года стартует новый шестилетний проект «Продолжительная и активная жизнь». В его рамках и будет продолжен ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Целевые показатели на период до 2030 года для федеральной и региональных онкологических служб запланированы следующие:

- повышение уровня выявляемости ЗНО уже на первой стадии до 57 %;
- увеличение пятилетней выживаемости онкологических больных до 67 %;
- снижение одногодичной летальности до 16 %;
- увеличение до 90 % доли пациентов, прошедших после проведенного лечения диагностические обследования в соответствии с индивидуальным планом в рамках диспансерного наблюдения.

Основные задачи, поставленные на следующие шесть лет, таковы:

- ведение онкологических больных во всех 89 субъектах страны в рамках КР;
- оснащение или переоснащение оборудованием ЛПУ, оказывающих МП с применением радиологических методов;
- разработка и реализация региональных программ и порядков маршрутизации онкобольных в каждом субъекте РФ;
- обеспечение территориальной доступности МП для пациентов в каждом регионе;
- организация более плотного и плодотворного взаимодействия онкологической службы с врачами первичного звена;
- усовершенствование финансовой структуры оказания МП онкологическим больным, включая внедрение новых КСГ и, соответственно, новых нормативов финансовых затрат как основы программы государственных гарантий для пациентов;
- повышение качества диспансерных мероприятий в первичном звене, для которого основная цель — не пропустить начало онкологической патологии.

Вадим Кириллов, к.м.н.

Принципиально новый вид лечения солидных опухолей, 40 лет пролежавший на полке, получил регистрацию FDA. Начало большого пути или локальный успех?

Некоторое время назад я случайно наткнулся на новость о том, что FDA зарегистрировало очередной противоопухолевый препарат. Все бы ничего, если бы речь не шла о первом в своем классе продукте, продвигавшемся к признанию более 40 лет. Точнее, он пролежал эти 40 лет на полке, хотя имена его разработчиков были хорошо известны в онкологическом сообществе.

ОГРОМНЫЙ ПРОРЫВ

Метод был разработан Стивеном Розенбергом (Steven Rosenberg) и его коллегами из Национального института рака США и опробован на экспериментальных животных в далеком 1982 году. Применение «препарата» привело к достижению ремиссии у 9 из 15 (60 %) пациентов с распространенной меланомой — но, увы, осталось почти не замеченным широкой онкологической общественностью.

Да и сейчас этой новости, кажется, уделяется незаслуженно мало внимания. А с моей точки зрения — это огромный прорыв, так как речь идет о первом реальном успехе клеточной иммунотерапии при лечении солидных опухолей. Ведь до сего дня все успехи подобного рода — как аллогенной трансплантации, так и лимфоцитов с модифицированным T-клеточным рецептором (CAR-T-клетки) — касались лишь гематологии. О каких-то шагах CAR-T в области лечения солидных опухолей сообщалось несколько раз, но все это так и не приблизилось к созданию коммерчески доступного продукта. И вот наконец методика, предусматривающая использование аутологических опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (tumor infiltrated lymphocytes, TIL), показала результаты, позволившие FDA одобрить ее для рутинного применения, хотя и в варианте ускоренной регистрации.

ПРОБЛЕСК НАДЕЖДЫ

Аутологичные опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, получаемые из образцов опухолевой ткани пациента, в отличие от CAR-T-клеток представляют собой неизменные лимфоциты (подвергнутые лишь экспансии *in vitro*). Также в отличие от CAR-T-клеток, направлен-

ных лишь на один из антигенов опухоли (что хорошо для опухолей с высокой однородностью по экспрессии антигенов, как это наблюдается при гемобластозах, но редко встречается при солидных опухолях), TIL могут распознавать широкий спектр антигенов, ассоциированных с опухолью конкретного пациента. Возможно, именно этим обусловлен тот факт, что TIL смогли дать весьма впечатляющие результаты при солидной опухоли, где применение CAR-T пока не привело к значимым прорывам.

А результаты при меланоме выглядят действительно впечатляющими, особенно с учетом того, что касаются группы больных, исчерпавших все возможные варианты терапии с доказанной клинически значимой эффективностью. В регистрационное исследова-

ние включались пациенты, получившие и иммунотерапию, и анти-BRAF/MEK-ингибиторы (при наличии мутации *BRAF V600E*). В этой популяции больных ($n = 73$) от использования клеточного препарата из подвергнутых экспансии *in vitro* аутологических TIL, получившего название лифлеуцел (Lifileucel), удалось получить частоту объективных ответов в 31 % случаев с медианой длительности ремиссии, не достигнутой при медиане наблюдения 18,6 месяца, 42 % из достигнутых ремиссий длились 2 года и более.

ПОДВОДНЫЕ КАМНИ

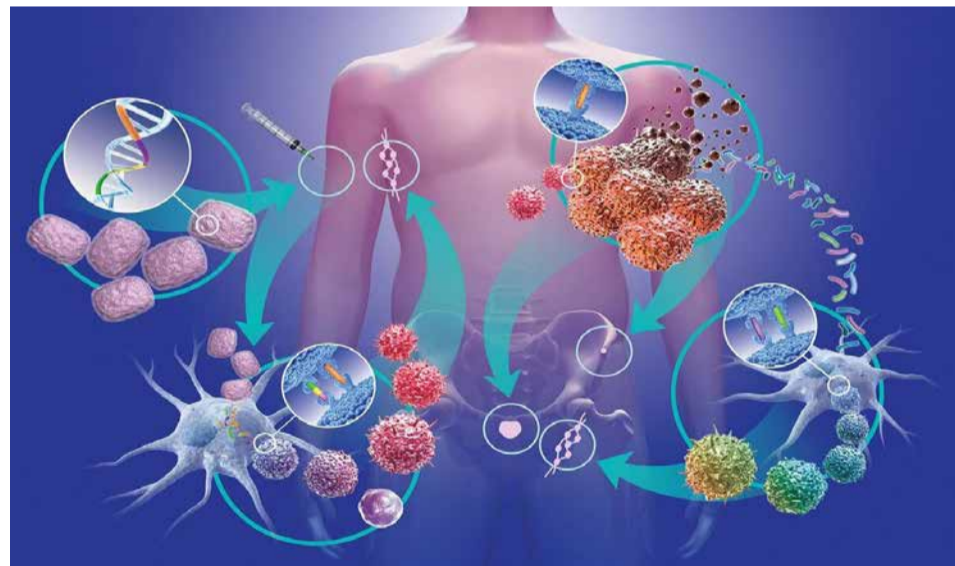
Это исследование не было лишено подводных камней, так как время, необходимое для экспансии (производства) достаточного количества TIL, составляло от 4 до 6 недель, что

само по себе ограничивало популяцию больных теми, кто был в состоянии дожить до получения клеток и развития эффекта. То же самое характеризует и группу больных, участвовавших в исследовании, — несмотря на высокую предлеченность, это были пациенты с заболеванием, позволившим им дожить до получения клеточного продукта и реализации его эффекта.

Также трудность представляет вариабельность между пациентами в отношении качества и времени получения достаточного количества клеток, а еще высокая цена изготовления продукта. Кроме того, TIL вводятся пациенту после химиотерапии (циклофосфамид, флюдарабин), используемой с целью лимфодеплеции, и на фоне введения высоких доз (600 000 МЕ/кг, 6 доз) интерлейкина-2, что не лишено выраженных побочных эффектов.

Однако, хотя это была непростая история начиная с первого шага, совершенного 40 лет назад, очень хочется верить, что мы находимся лишь в начале славного пути. Ведь, как мы знаем по опыту ингибиторов контрольных точек иммунитета, нащупанная дорожка в области иммунотерапии одной из опухолей может быть с успехом применена при большом спектре нозологий. А шанс на это есть, так как сегодня проводится более 75 исследований в области TIL при различных заболеваниях.

Материал опубликован с разрешения редакции сайта Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) RosOncoWeb, где вышел в марте 2024 года: <https://gazeta.russco.org/vypusk032024>



НОВОСТЬ

Статистика боли у онкологических пациентов

◀ Продолжение, начало на с. 1

(до 6 баллов по шкале ВАШ), 44 % — как сильную (7–10 баллов по шкале ВАШ), 3 % — как самую сильную боль, какую только можно представить (10 баллов по шкале ВАШ). При этом систематический обзор показал, что только один из трех пациентов получает аналгезию, адекватную интенсивности своего ХБС.

Для обеспечения индивидуального подхода и более эффективного обезболивания необходимо распознавать и классифицировать патофизиологические механизмы, лежащие в основе болевого синдрома. Так, например, до 40 % пациентов могут иметь нейропатический компонент боли, что необходимо учитывать при выборе анальгетической терапии. У 60 % встречается ноцицептивная боль (висце-

ральная или соматическая), обусловленная стимуляцией ноцицепторов из-за фактического или угрожающего повреждения тканей. У 20 % больных встречается сочетание ноцицептивной и нейропатической боли.

ПРОБЛЕМА ПРОРЫВОВ

От 23 до 75 % пациентов кроме хронической боли также испытывают прорывную боль (ПБ) — это транзиторное резкое спонтанное или эпизодически возникающее усиление боли, которое накладывается на ХБС, обычно адекватно контролируемый на фоне приема пролонгированных анальгетиков. ПБ может быть соматической и чаще всего обусловлена тем же механизмом, который вызывает постоянную боль.

Существуют два основных типа ПБ:

- Спонтанная (идиопатическая), которая не имеет идентифицируемой причины возникновения или провоцирующего события, часто носит нейропатический характер.
- Инцидентная, возникающая после установленного провоцирующего события (медицинских процедур, физической активности):
 - предсказуемая, то есть ожидаемая (или прогнозируемая), например вызванная проведением медицинской манипуляции;
 - непредсказуемая — внезапная (или непрогнозируемая), например вызванная кашлем, икотой и т.д.

Фармакологические методы обезболивания при ЗНО включают назначение лекарственных препаратов различных групп, согласно «лестнице обезболивания», предложенной в 1986 г. Всемирной организацией здравоохранения. Тем не менее исследования показывают, что более половины (63 %) онкологических пациентов с умеренной или сильной болью продолжают испытывать ее, несмотря на прием анальгетиков. Это значит, что во многих случаях купирование боли оказывается недостаточным, а назначаемые схемы аналгезии — неоптимальными, что требует их коррекции в индивидуальном порядке.

Ирина Ковалёва, невролог

Дешево и сердито: искусственный интеллект помогает находить наименее дорогие препараты

Потенциал искусственного интеллекта (ИИ) можно использовать не только для анализа данных научных исследований, диагностического поиска и выбора оптимального варианта терапии в результате оценки миллионов возможных сочетаний лекарств и заболеваний. Электронный разум способен находить препараты, которые могут оказаться весьма эффективными при различных патологических состояниях и при этом быть по карману пациентам и по бюджету лечебно-профилактическим учреждениям.

НЕЙРОСЕТЬ РЕКОМЕНДУЕТ

Способность ИИ анализировать огромные объемы данных, оценивая миллионы комбинаций лекарственных препаратов (ЛП) и заболеваний, позволяет исследователям подбирать уже использующиеся в медицине недорогие ЛП, тестировать их по новым показаниям и быстро запускать соответствующие клинические испытания (КИ). Такой подход открывает дополнительные возможности лечения практически любой патологии, включая онкологическую, доступными по цене ЛП, минуя традиционный (зачастую длительный и дорогостоящий) процесс разработки новых молекул.

Когда пациенты со злокачественными новообразованиями (ЗНО) не реагируют на лечение, врачи проводят высокопроизводительное секвенирование для поиска новых биомаркеров ответа на противоопухолевую терапию и резистентности к ней, способных указать на более эффективные ЛП и методы лечения. При этом, по словам Кристины Кёртис, доктора медицинских наук, директора по ИИ и геномике ЗНО Стэнфордского онкологического института, молекулярное профилирование редко проводится при постановке диагноза ЗНО — по двум причинам. Во-первых, это дорогостоящее исследование, а во-вторых, его влияние на результаты лечения еще не доказано. Но для некоторых пациентов оттягивание использования данного инструмента до того момента, когда опухоль распространится на окружающие ткани, может стать упущенным шансом.

УСПЕТЬ ВОВРЕМЯ

Понимая, что упускать возможности лечения в онкологии нельзя ни в коем случае, доктор Кристина Кёртис вместе с коллегами исследовала биомаркеры опухолей пациентов с недавно диагностированным ER+/HER2-раком молочной железы (РМЖ) при помощи машинного обучения (разновидности ИИ, выявляющей закономерности в больших массивах данных). Комплексное молекулярное профилирование объемных образований у таких больных позволило выявить четыре подгруппы женщин с повышенным на 50 % риском рецидива в течение двух десятилетий после постановки диагноза.

Цель исследования состояла также в анализе различных терапевтических стратегий, применяющихся на самой ранней стадии заболевания, чтобы выявить наиболее удачные из них по сравнению со стандартным лечением. «Речь идет о пациентах без рецидивов РМЖ на протяжении десятилетий. У нас есть большой потенциал для улучшения и оптимизации их терапии и мониторинга», — заявила К. Кёртис.

Как же этого добиться? Как уж было сказано выше, при постановке диагноза участникам

исследования с ER+/HER2- РМЖ проводили молекулярное профилирование опухолей. Анализ экспрессии генов позволил оценить риск рецидива РМЖ в течение 5 лет. Обучив компьютеры анализировать геномы и транскриптомы опухолевых клеток, исследователи обнаружили характерные молекулярные особенности ЗНО в подгруппах, в том числе отдельные гены с измененным количеством копий. Некоторые из этих геномных изменений присутствовали уже на нулевой стадии — до начала инвазивного роста опухоли. Но заметьте: мы ничего не узнали бы об этом факте без ИИ, который проанализировал огромные объемы данных, чтобы выявить соответствующие биомаркеры и предсказать, на какие из уже существующих ЛП могут отреагировать клетки опухоли.

«Исследования, в которых используются биомаркеры, как правило, оказываются более успешными, — подчеркнула доктор Кёртис. — Однако многие из таких работ не достигают поставленных целей из-за недостаточной аналитической базы, поэтому польза от исследований биомаркеров при помощи ИИ (в частности, машинного обучения) действительно велика».

Самое большое преимущество ИИ состоит в нечеловеческой скорости обработки огромных массивов данных

ПРЕОДОЛЕНИЕ ПРОПАСТИ

Исследования биомаркеров — лишь один из примеров того, как ученые переосмысливают результаты клинических испытаний с помощью ИИ. Другие методы машинного обучения позволяют проводить более эффективные доклинические исследования или извлекать максимум информации из самых ранних результатов КИ, чтобы продолжить их в успешном направлении. Ведь во время КИ многое может пойти не так. Исследуемые лекарства не работают, вызывают неприятные побочные эффекты, плохо усваиваются или выводятся из организма, не успев оказать необходимое действие. И все это несмотря на годы усилий и миллионы или даже миллиарды долларов, вложенные в препарат еще до начала клинических испытаний!

Эта серьезная и дорогостоящая проблема имеет специальное название — трансляционная пропасть. Речь идет о несоответствии между эффективными доклиническими лабораторными исследованиями и неудовлетворительными результатами испытаний в реальных условиях. «Тестировать препарат на животных — это как подбрасывать монетку, чтобы понять, сработает ли он на людях», — объясняет суть проблемы Ким Брэнсон, доктор медицинских наук, старший вице-президент и генеральный директор отдела ИИ и машинного обучения в GSK (ранее — компания GlaxoSmithKline).

Оказывается, около 30 % препаратов сходят с дистанции уже на первой фазе КИ. Лишь треть лекарств, испытанных во второй фазе, доходит до третьей, и только 25–30 % прошедших третью фазу достигают четвертой. В целом только один из десяти ЛП, выдержавших испытания на животных, успешно преодолевает все фазы КИ и получает одобрение регулирующих органов. ИИ способствует сокращению разрыва между созданием ЛП и его внедрением, экономя разработчикам миллионы долларов и, соответственно, делая препарат более доступным по цене. На ранних стадиях разработки лекарств алгоритмы ИИ помогают ученым сократить множество потенциальных молекул до нескольких наиболее перспективных вариантов.

В качестве примера можно привести платформу ИИ VeriSIM Life, BIOiSIM. Этот инструмент моделирует взаимодействие ЛП с биологическими процессами, помогая быстро спрогнозировать эффективность и токсичность исследуемых веществ. Платформа использует так называемые озера данных, заполненные миллионами отчетов об исследованиях тех или иных фармацевтических субстанций (ФС), включая отрицательные результаты с анализом причин, вследствие которых потенциальное лекарство не прошло предыдущие КИ.

Прогнозы в зависимости от их сложности появляются в течение нескольких минут или часов. Потенциальный препарат оценивают по таким параметрам, как токсичность, возможное воздействие на другие органы, не являющиеся мишенью данного ЛП, и влияние изменений дозировки на эффективность. Исследователям также даются рекомендации об экспериментах на животных и лабораторных опытах с данной ФС, которые необходимо провести.

Доктор медицинских наук Джо Варшни, основатель и генеральный директор VeriSIM Life, поделился такой историей. Одному из клиентов платформы недавно потребовалось оценить тысячи действующих веществ, используемых в онкологии и неврологии, чтобы найти пять наименее токсичных и наиболее эффективных вариантов. Одна из пяти выявленных ФС сейчас проходит первую фазу клинических испытаний. «Мы сэкономили несколько лет и многомиллионные инвестиции в рамках каждой программы исследований такого множества молекул, потому что смогли провести все эти виртуальные эксперименты одновременно и параллельно», — заявил Варшни.

Усилия подобного рода предпринимаются по всему миру как на базе фармацевтических гигантов, так и в стартапах. Исследователи используют машинное обучение, чтобы, как уже говорилось выше, проанализировать огромные объемы медицинских данных

и создать модели для оценки молекулярных свойств потенциальных лекарств. Конечно же, эти модели не идеальны, но тем не менее способны помочь ученым решить, от каких молекул следует отказаться и изучение каких продолжить.

ЦИФРОВЫЕ ДВОЙНИКИ

Исследователи также выращивают органоиды — модели пораженных болезнью органов или опухолей. Созданные на основе образцов клеток и тканей реальных пациентов органоиды растут в трехмерном пространстве, а не в плоском, как человеческие клетки. Исследования показывают, как эти органоиды реагируют на разные препараты, их дозировки и комбинации ЛП с течением времени. Ученые собирают данные о геноме, изучая генетические и молекулярные особенности опухолей и профили иммунной системы. Органоиды также подвергают молекулярной визуализации, которая позволяет оценить, как лечение влияет на динамику белкового метаболизма. Затем накопленные результаты можно будет сопоставить с клинической (общей) визуализацией опухоли у пациента, а также с динамикой ее морфологии и метаболизма во время лечения.

Эти данные используются для создания цифрового биологического двойника, или виртуальной презентации заболевания каждого пациента. При помощи таких моделей, проанализировав всю полноту собранной клинико-диагностической информации, алгоритмы ИИ способны спрогнозировать влияние тех или иных вариантов лечения на больных или их группы, что обеспечивает гораздо более релевантные результаты, чем модели на животных. Таким образом, при назначении терапии начинает учитываться неоднородность пациентов. У каждого из них свои индивидуальные особенности, но обычно при разработке препаратов эти различия не принимаются во внимание.

Более того, создание препаратов для малых групп пациентов с редко встречающимися генетическими вариантами опухолей до последнего времени было экономически нерентабельно, а потому неосуществимо. Вложить миллиарды и получить препарат, который, возможно, спасет или продлит жизни нескольким онкологическим пациентам? Или не спасет и не продлит, ведь скорее всего из-за астрономической стоимости лекарства никто из больных воспользоваться этим шансом не сможет. Благодаря ИИ сегодня вполне реально вести разработки лекарств для одного-единственного человека, поскольку цена вопроса и длительность поиска существенно сокращаются. У большого появляется шанс дожить до появления первой дозы препарата, созданного для него лично, и оплатить курс лечения. Это ли не чудо!

Ирина Ковалева

Профилактика наследственных форм рака молочной железы

Как известно, у носителей герминальных мутаций (ГМ) высок риск развития злокачественных новообразований (ЗНО) с ранней манифестацией и агрессивным течением. Медико-генетическое тестирование потенциальных носителей ГМ позволяет оптимизировать программы первичной профилактики, скрининга и подходы к терапии. Об этом на примере женщин с высоким риском семейного рака молочной железы (РМЖ) рассказал кандидат медицинских наук Александр Валерьевич Султанбаев.



— Насколько актуальна в нашей стране проблема наследственных ЗНО?

— Она очень масштабна! Порядка 4 млн россиян страдают онкологическими заболеваниями. Ежегодно в стране фиксируется около 600 тысяч новых случаев ЗНО, причем не менее 3% из них связаны с наследственными изменениями в генах онкологической предрасположенности. Если экстраполировать эти данные на отечественных пациентов, состоящих на учете у онколога, то не менее чем у 120 тыс. таких больных будет наследственный характер ЗНО. Около 20 тыс. подобных диагнозов ставится ежегодно. А ведь что такое 120 тысяч человек? Это примерно население Кисловодска, то есть целый город!

Очень важна профилактика наследственных ЗНО с выявлением людей из группы риска путем генетического консультирования и скрининга. Ведь при эффективной работе подобного рода мы или вовсе не допускаем развития онкологического заболевания, или обнаруживаем его на ранних стадиях, чем спасаем человеку жизнь. К сожалению, на продвинутой стадии любые виды терапии наследственных опухолей, отличающихся высокой агрессивностью, редко приводят к аналогичному результату. Поэтому в последние годы в развитых странах проблема раннего выявления наследственных форм ЗНО у здорового населения стала чрезвычайно актуальной, а потребность в генетическом консультировании и скрининге на ГМ неуклонно растет.

— Среди известных видов наследственных ЗНО одним из наиболее распространенных является РМЖ...

— Это гетерогенное заболевание с различными молекулярными подтипами, биологическими характеристиками и подходами к лечению, специфичными для каждого суррогатного подтипа. Поэтому в приоритете персонализация терапии в зависимости от клинических данных и молекулярных характеристик опухоли.

На генетическую предрасположенность к ЗНО медицинское сообщество обратило внимание в конце XIX века, когда были описаны множе-

ственные случаи соответствующей патологии в отдельных семьях. После открытия в 1990-х первых генов, ассоциированных с наследственными формами ЗНО, их число постоянно увеличивается, и появляется понимание связанных с ними клинических фенотипов. Первыми были открыты гены *BRCA1* и *BRCA2* — их мутации связали с наследственным РМЖ и раком яичников (РЯ). Соответственно, они наиболее изучены среди семейных форм ЗНО, преимущественно обусловленных ГМ.

заболевания, по сравнению со ЗНО в общей популяции. Важное открытие заключается в том, что многие ЗНО, ассоциированные с мутациями в генах *HRD*, чувствительны к терапии PARP-ингибиторами.

К сожалению, в исследовании ГМ остается много нерешенных проблем. Например, патогенные ГМ еще не идентифицированы при ряде семейных форм ЗНО, в том числе при некоторых типах РМЖ. Это может быть

ГМ, повышающие вероятность развития РМЖ или РЯ по меньшей мере в 4 раза, классифицируются как мутации высокого, а в 2–3 раза — умеренного риска. Анализ обширного клинического материала говорит о том, что наследственные синдромы составляют около 10% случаев РМЖ, среди которых есть пациентки как с известными пенетрантными ГМ, так и с мутациями с неопределенным клиническим значением.

Примерно у 6% больных РМЖ имеются ГМ. Из них около 3% — мутации высокого риска в *BRCA1/2* и других генах (например, *PALB2*). В оставшейся половине случаев (тоже около 3%) мутации обнаруживаются в генах умеренного риска развития РМЖ: *ATM*, *CHEK2* и других.

Среди патогенных мутаций, способствующих развитию РМЖ, предположительно 4% ГМ еще не идентифицированы. Онкологам и генетикам предстоит много работы по их поиску. Интересно, что у больных РЯ высокой степени злокачественности ГМ выявляются заметно чаще, чем при РМЖ — примерно в 15% случаев.

— Как проводится скрининг на герминальные мутации?

— При наличии информации о высоком риске развития ЗНО и его вероятном возрасте манифестации появляется возможность разработки персонализированных скрининговых мероприятий для носителя ГМ. Для планирования оптимальной программы скрининга необходимо знать наиболее уязвимые для данной генетической патологии органы-мишени, а также средний возраст манифестации заболевания. Анализ семейного анамнеза имеет важное значение для формировании групп риска, дифференциального диагноза и дальнейших диагностических мероприятий.

Потребность в обследовании на ГМ возрастает. Выделение группы высокого риска развития РМЖ среди носителей ГМ позволяет с большей эффективностью выявлять ЗНО, а затем для уменьшения финансовой «токсичности» мероприятий необходимо подбирать оптимальное время начала и периодичность скрининга.

По рекомендациям ESMO, при наличии у здоровой носительницы ГМ в генах *BRCA1*, *BRCA2* или *PALB2* скрининговые мероприятия необходимо начинать за 5 лет до возраста манифестации рака у самого младшего члена семьи, но не позднее 30 лет. По мнению ряда авторов, возраст от 25 до 30 лет является наиболее оптимальным для старта программ ранней диагностики ЗНО в органах-мишенях носителей мутаций в генах *BRCA1/2*.

У носительниц ГМ риск развития РМЖ остается высоким в молодом возрасте, когда молочные железы наиболее плотные, что препятствует

На наследственную предрасположенность к злокачественным новообразованиям медицинское сообщество обратило внимание в конце XIX века, когда были описаны множественные случаи онкологической патологии в семьях, а первые гены, программирующие ее, открыли в 1990-х

Особое место занимают наследственные формы РМЖ, часто ассоциированные с ГМ в генах большого семейства *HRD* (дефицита гомологичной рекомбинации), отвечающих за гомологичную репарацию ДНК. Подобный дефицит подразумевает неспособность клеток точно восстанавливать двухцепочечные разрывы в ДНК посредством гомологичной рекомбинации.

— А что выиграет женщина, если по результатам скрининга среди генов *HRD* обнаружится ГМ?

— Выиграет жизнь. В последние 20 лет неуклонно увеличивается общая выживаемость больных РМЖ. Более 90% женщин с рано выявленным РМЖ проживут более 5 лет с момента постановки диагноза. Этот оптимистический прогноз связан не только с совершенствованием практики лечения РМЖ, но и с изменением парадигмы скрининга, позволяющего определять группы женщин с потенциально высоким кумулятивным риском развития данного заболевания. Пациенткам из группы риска можно предложить варианты персонализированного скрининга и первичной профилактики РМЖ.

При обнаружении ГМ конкретно в генах семейства *HRD* можно не только оценить прогностическую эффективность противоопухолевой терапии, но и выявить группу риска среди родственниц пациентки. Как уже было сказано, у носителей ГМ отмечается повышенный риск развития особенно агрессивных типов РМЖ с ранним возрастом манифестации, быстрым ростом опухоли и высокой частотой запущенности, то есть продвинутой стадией онкологического

обусловлено эпигенетическими факторами и синергизмом нескольких мутаций, которые способствуют канцерогенезу. Кроме того, у половины больных с ГМ при явной генетической предрасположенности семейный анамнез не отягощен, что связывают с разнородностью причин, влияющих на манифестацию РМЖ. Таким образом, риск развития онкологических заболеваний может быть высоким при отягощенном семейном анамнезе при отсутствии ГМ. При этом у некоторых пациентов с патогенными ГМ рак молочных желез так и не манифестирует на протяжении всей жизни, что отражает индивидуальные особенности канцерогенеза.

Отягощенный семейный анамнез среди родственников I и II поколения — повод для молекулярно-генетического тестирования здоровых индивидов. Сегодня многие ГМ уже идентифицированы и продолжают выявляться. Это позволяет выделять группы риска с учетом популяционных особенностей. Особый интерес представляют наиболее изученные гены: *BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *CHEK2*, *CDH1*, *STK11*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*.

— Насколько велик риск манифестации РМЖ у женщин с ГМ?

— Высокая вероятность развития РМЖ в раннем возрасте наблюдается при мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*. Кумулятивный риск в течение жизни у таких пациенток достигает 45–80%. Оценка риска манифестации ЗНО в различных возрастных группах носителей патогенных ГМ генов *BRCA1/2* позволяет оптимизировать начало скрининговых и профилактических мероприятий.

выявлению рака не только при их пальпации, но и даже при выполнении скрининговой маммографии (ММГ).

В свою очередь, использование для ранней диагностики магнитно-резонансной томографии (МРТ) у молодых женщин и больных с высокой плотностью желез демонстрирует лучшие результаты по сравнению с цифровой ММГ или ультразвуковым исследованием (УЗИ).

Определенную положительную роль играет интенсификация обследования за счет сокращения межскрининговых промежутков. Это важно при риске возникновения агрессивных вариантов РМЖ. Особенности проведения скрининга РМЖ у носительниц патогенных ГМ генов *BRCA1/2* заключаются в использовании укороченного межскринингового интервала (6–12 месяцев) и чередовании методов инструментальной диагностики: ММГ, УЗИ, МРТ.

— А какие недостатки существуют у таких программ?

— Это повышение тревожности обследуемых, нередкие ложноположительные результаты скрининга, увеличение финансового бремени. В России основными методами обследования здоровых женщин остаются ММГ и УЗИ молочных желез, тогда как МРТ служит методом приоритетной диагностики в более узкой популяции. МРТ становится менее актуальной со старением пациентки, когда уменьшение плотности молочных желез делает маммографический скрининг оптимальным методом диагностики. Современным трендом стала попытка привлечения искусственного интеллекта для обработки полученной информации. Это позволяет увеличить производительность скрининга РМЖ и в ряде случаев снизить частоту ложноположительных заключений и последующих инвазивных процедур.

В зависимости от вида патогенной мутации программы ранней диагностики разнятся, что

нашло отражение в рекомендациях онкологических сообществ (табл.).

— Как проводится первичная профилактика наследственного рака?

— Подобные меры у носительниц патогенных ГМ, направленные на снижение риска развития ЗНО, включают изменение образа жизни, хирургическое удаление органов-мишеней, эндокринопрофилактику.

Профилактические билатеральные мастэктомии показали высокую эффективность у женщин с патогенными ГМ в генах *BRCA1/2* за счет снижения риска развития РМЖ на 95–100 %. Для персонализации профилактических программ необходимо выделять группы пациенток с потенциально высоким риском развития РМЖ. При этом мероприятия по первичной профилактике в этих группах могут различаться в зависимости от наследственного синдрома (табл.).

Высокий риск возникновения рака контрлатеральной молочной железы при раке одной из них делает оправданным выполнение двусторонних операций при носительстве мутаций генов *BRCA1/2* и *PALB2*. Однако, по мнению онкологов с консервативными взглядами, при отсутствии ЗНО в условиях неоднозначных рисков реализации онкологической патологии необходимость в профилактической хирургии остается сомнительной.

— Как вы относитесь к подобным взглядам?

— Для них есть определенные основания. При консервативных взглядах на первичную профилактику канцерофобия остается основной причиной профилактических хирургических вмешательств, которая может способствовать ошибочной оценке рисков. По данным некоторых публикаций, на преимущество консервативных подходов указывают неоднозначные данные о снижении

показателей смертности и рост осложнений от первичных хирургических профилактических вмешательств.

В странах Западной Европы пациенткам с впервые выявленным РМЖ с мутациями в генах *BRCA1/2* рекомендуется профилактическое удаление и контрлатеральной молочной железы. В национальных руководствах и клинических рекомендациях медицинских сообществ наблюдается экспоненциальный рост рекомендаций по первичной и вторичной профилактике ЗНО у носителей пенетрантных ГМ.

При планировании профилактических операций у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* следует учитывать не только высокий кумулятивный риск развития рака контрлатеральной железы (повышен в 3–4 раза), но и возраст манифестации первого заболевания. При сочетании высокого риска и молодого возраста развития первого РМЖ профилактические хирургические вмешательства имеют максимальную клиническую пользу и оправданны. Выполнение контрлатеральной профилактической мастэктомии у носительниц ГМ *BRCA1/2* приводит к уменьшению риска смерти от второго рака на 48–63 %.

Для снижения риска развития второго рака у пациенток с уже реализовавшимся заболеванием применяется также профилактическая контрлатеральная лучевая терапия. Однако подобный подход вызывает сомнение не только в его эффективности, но и в безопасности. Дефицит гомологичной рекомбинации может повышать риск развития радиоиндуцированных опухолей у пациенток с носительством мутаций *BRCA1/2*.

Профилактическая сальпингоовариэктомия, применяемая для снижения риска развития ЗНО женской репродуктивной системы, имеет патогенетическое обоснование при наличии ГМ. Однако ее профилактическая роль в снижении риска развития РМЖ продемонстрирована только при мутации *BRCA2*.

Для предотвращения развития люминальных вариантов заболевания имеет значение и эндокринопрофилактика тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в группах высокого риска развития РМЖ.

— Но даже после радикального лечения наследственного РМЖ могут наступить рецидивы...

— Остановлюсь подробнее на предупреждении рецидива и отдаленных метастазов после радикального лечения *BRCA*-ассоциированного РМЖ. Профилактика *BRCA*-ассоциированных опухолей касается и случаев адъювантного лечения раннего РМЖ у соответствующих пациенток. При этом применяется олапариб — представитель *PARP*-ингибиторов, нарушающих процесс восстановления одноцепочечных разрывов ДНК. Это фатально для клеток с дефицитом системы репарации двухцепочечных разрывов, как, например, при мутациях в генах *BRCA*.

Олапариб доказал свою эффективность в лечении распространенных форм *BRCA*-ассоциированных РМЖ и РЯ. Так, в работе J. Ledermann и коллег (2014) применение этого препарата в качестве поддерживающей терапии после лечения стандартным платиновым дуплетом у пациентов с платиновичувствительным рецидивом *PCA*-мутированного РЯ на 11,2 месяца увеличило выживаемость без прогрессирования по сравнению с плацебо.

Данные, полученные в исследовании III фазы *OlympiA*, указывают на преимущество назначения олапариба и в качестве адъювантной терапии пациенток после радикального лечения раннего РМЖ. В эту работу включали больных с высоким риском рецидива с *BRCA1/2*-ассоциированным ранним РМЖ, получивших неоадъювантную химиотерапию и имевших неполный патоморфологический ответ (для трижды негативного РМЖ — *ТНРМЖ*) либо клинико-морфологическую стадию, соответствующую *CPS-EG*≥3 (для гормонопозитивного РМЖ — *ГР+* РМЖ), а также пациенток, прооперированных на I этапе, с размером опухоли ≥*rT2* или ≥*rN1* (*ТНРМЖ*) или поражением ≥4 лимфоузлов (для *ГР+* рака). Всего в исследовании участвовали 1836 женщин. Спустя 4 года процент пациенток, оставшихся в живых и не имевших признаков инвазивного заболевания, составил 82,7 % в группе олапариба и 75,4 % в группе плацебо. Снижение риска инвазивного рецидива достигло 37 % в группе олапариба.

— Насколько существенно в последние годы изменились подходы к ведению пациенток с ГМ?

— Убеден, что они кардинально трансформировались. Персонализация скрининга среди здоровых носителей ГМ может способствовать выявлению заболевания на ранних стадиях, что делает лечение более эффективным и экономически рентабельным.

Удаление органов-мишеней как основа первичной профилактики позволит предотвратить развитие злокачественного процесса и снизить смертность от него в популяции носителей ГМ. А проведение адъювантной лекарственной терапии, основанной на биологических характеристиках опухоли, снижает не только риск рецидива РМЖ, но и вероятность развития контрлатерального рака.

Александр Рылов, к.м.н.

ТАБЛИЦА. Рекомендации ESMO и NCCN по скринингу, ранней диагностике и профилактике опухолей (включая РМЖ и РЯ) при мутациях в различных генах

| Вид мутации | Скрининговые мероприятия | Меры профилактики / снижения риска |
|--|--|---|
| <i>BRCA1/2</i> | Для женщин с <i>BRCAm+</i> : • с 18 лет – самообследование МЖ; • с 25 лет – клинический осмотр МЖ каждые 6 мес; • с 25 до 75 лет – МРТ с контрастом 1 раз в год, а также с 30 до 75 лет – ММГ с томосинтезом 1 раз в год | Обсудить выполнение профилактической билатеральной мастэктомии и тубовариэктомии (в 35–40 лет для <i>BRCA1m+</i> и в 40–45 лет для <i>BRCA2m+</i>) |
| Синдром Ли – Фраумени / <i>TP53</i> | • Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 мес с 20–25 лет • Ежегодная МРТ/ММГ в 20–75 лет • Колоноскопия каждые 5 лет с 25 лет • Ежегодное дерматологическое и неврологическое обследование, МРТ всего тела | • Избегать ионизирующего излучения • Рассмотреть вопросы предимплантационной генетической диагностики эмбриона до беременности • Рассмотреть возможность профилактической мастэктомии |
| Синдром Коудена / <i>PTEN</i> | • Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 мес с 20–25 лет • МРТ и/или ММГ 1 раз в год в 30–75 лет • Ежегодное УЗИ эндометрия ± биопсия в 30–35 лет | Рассмотреть возможность профилактической мастэктомии и гистерэктомии, а также вопросы предимплантационной генетической диагностики эмбриона до беременности |
| <i>ATM</i> | Ежегодная МРТ молочных желез (нет данных о возрасте начала) | Здоровый образ жизни |
| Синдром Линча / <i>MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PMS2</i> | • Колоноскопия с 20–25 лет 1 раз в год • Ежегодное неврологическое обследование для скрининга опухолей центральной нервной системы • Ежегодное УЗИ эндометрия ± биопсия в возрасте от 30 до 35 лет | Рассмотреть возможности профилактической гистерэктомии и сальпингоовариэктомии после запланированных родов |
| <i>RAD51</i> | Плановое клиническое обследование молочных желез | Решить вопрос о сальпингоовариэктомии после 45 лет |
| <i>BRIP1</i> | Плановое клиническое обследование молочных желез | Решить вопрос о сальпингоовариэктомии после 45 лет |
| <i>PALB2</i> | • Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 мес с 20–25 лет • МРТ 1 раз в год с 20–29 лет • МРТ и/или ММГ 1 раз в год в 30–75 лет | Рассмотреть возможность профилактической мастэктомии |
| <i>CHEK2</i> | • Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 мес с 20–25 лет • МРТ 1 раз в год с 20–29 лет • МРТ и/или ММГ 1 раз в год в 30–75 лет | Здоровый образ жизни |
| Синдром Пейтца – Егерса / <i>STK11</i> | • Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 месяцев с 20–25 лет • МРТ 1 раз в год с 20–29 лет • МРТ и/или маммография 1 раз в год в возрасте 30–75 лет • ФГДС и колоноскопия каждые 2–3 года в позднем подростковом возрасте • Скрининг на рак поджелудочной железы с помощью МРТ с 30 лет • Ежегодное обследование органов малого таза с 25 лет • Регулярное ежегодное наблюдение у гинеколога • Консультирование по поводу снижения риска рака легких | Рассмотреть возможность профилактической мастэктомии |
| <i>CDH1</i> | Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 мес с 20–25 лет • МРТ 1 раз в год с 20–29 лет и/или ММГ 1 раз в год в возрасте 30–75 лет | Рассмотреть возможность профилактической мастэктомии |

Осложнения иммунотерапии. Беззащитная щитовидная железа



Одно из самых частых осложнений лечения ингибиторами контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа — иммуноопосредованные эндокринопатии: при монотерапии ИТК их доля доходит до 10 %, а при комбинированном лечении — до 30 %. Об этой проблеме рассказывает кандидат медицинских наук Ксения Андреевна Саранцева, научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 3 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов. Это естественные «тормоза» иммунной реакции. В здоровом организме они предотвращают ее избыточность в ответ на повреждение или воспаление. Внешнее воздействие на ИКТ способно привести к дисбалансу в иммунологической толерантности и вызвать неконтролируемый иммунный ответ с возможным развитием аутоиммунодобных/воспалительных побочных реакций, вызывающих повреждение нормальных тканей и органов, в том числе кожи, желудочно-кишечного тракта, печени, легких, эндокринной системы и так далее. Подобные неблагоприятные реакции называются иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ).

при участии 51 получавшего пембролизумаб пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) отмечалось существенное увеличение ОВ больных при развитии тиреоидной дисфункции: медиана ОВ составила 40 месяцев по сравнению с 14 месяцами у пациентов без патологии ЩЖ, возникшей на фоне лечения.

— Назовите характерные клинические особенности таких НЯ.

— Эти побочные эффекты встречаются при монотерапии ИКТ примерно у 10 %, а при комбинированном лечении — почти у 30 % пациентов (метаанализ 38 исследований, $n = 7551$). А самая важная и оптимистическая

- как правило, инициально стертая клиническая картина ввиду тяжести проявлений основного онкологического заболевания или в ситуациях одновременного полиорганного проявления НЯ;
 - быстро прогрессирующее течение в отличие от классических аутоиммунных заболеваний эндокринной системы;
 - жизнеугрожающий характер при несвоевременной диагностике, особенно при гипопаратиреозе с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности, микседематозной коме, тяжелом тиреотоксикозе, фульминантном сахарном диабете (СД).
- Среди иммунных осложнений в целом наиболее часто встречаются тиреоидиты, а среди тиреоидных НЯ преобладает деструктивный тиреоидит.

— Есть ли особенности поражения органов эндокринной системы при использовании ИКТ различных групп?

— Да, например, гипопаратиреоз чаще выявляется при назначении анти-CTLA-4-мАТ, в частности ипилимумаба, а дисфункции ЩЖ — при терапии с помощью анти-PD-1-мАТ ниволумаба, пембролизумаба, пролголимаба.

— Прогнозирование таких НЯ уже возможно?

— Четких и доступных критериев их высокого риска пока нет, но в одном крупном исследовании ($n = 179$) было доказано, что любое заболевание ЩЖ, предшествовавшее началу иммуноонкологической терапии, служит достоверным фактором риска развития тиреоидного НЯ. При этом не было выявлено корреляции самого НЯ с типом опухоли, иммуноонкологическим препаратом, возрастом, полом и типом поражения железы. У 33 из 53 пациентов тиреоидное НЯ развилось в первые 2 месяца после начала лечения. На этапе диагностики, а также для оценки эффективности противоопухолевой терапии часто проводится позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Поэтому достаточно интересной представляется оценка результатов ПЭТ как прогностического фактора при развитии тиреоидных НЯ. В ретроспективном исследовании 67 пациентов с такими НЯ было доказано, что повышенное поглощение 18-фтордезоксиглюкозы щитовидной железой при ПЭТ может служить предиктором последующего развития клинически явного тиреоидита на фоне терапии ниволумабом.

— Каковы самые ранние признаки подобных нарушений?

— Самая частая форма поражения ЩЖ на фоне терапии ИКТ — деструктивный тиреоидит. Он может протекать с чередованием

— Высокая эффективность применения ИКТ доказана при многих злокачественных новообразованиях (ЗНО). С каждым годом растет число завершенных клинических исследований, посвященных этой теме. Расширяется спектр одобренных показаний к применению моноклональных антител (мАТ) данного класса. Уже семь анти-CTLA4-, анти-PD1- и анти-PD-L1-препаратов доступны нашим больным (ипилимумаб, пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб). А самое важное для наших пациентов, что, пусть и досадно медленно, но все же в России растет число ИКТ, назначаемых по федеральным и региональным льготным спискам.

— Спектр нежелательных явлений (НЯ) при применении ИКТ отличается от токсического действия других противоопухолевых препаратов?

— Да, поскольку эти реакции имеют иммуноопосредованную природу и специфический механизм развития — аутоиммунное воспаление. Наряду с системными расстройствами (слабость, утомляемость, лихорадка) при этом встречаются поражения практически всех органов:

- кожные (сыпь, зуд) занимают первое место по распространенности;
- желудочно-кишечные (диарея, колит, гепатит, панкреатит) находятся на втором месте;
- третье место принадлежит поражениям желез внутренней секреции (деструктивный тиреоидит, аутоиммунный инсулиновый синдром, гипопаратиреоз с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности и т.д.);
- далее следуют легочные поражения (пневмонит, плеврит);
- ревматологические (артралгия);
- неврологические (двигательные и чувствительные нарушения);
- почечные (разные формы нефритов);
- гематологические (анемия, цитопения);
- кардиоваскулярные (миокардит);
- офтальмологические (конъюнктивит, кератит, блефарит, увеит).

Противоопухолевое действие ингибиторов иммунных контрольных точек основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4



” Первые симптомы гипертиреоза как осложнения иммуноонкологической терапии часто остаются нераспознанными из-за тяжести проявлений основного заболевания, что ведет к несвоевременной диагностике

Но тот же самый усиленный иммунный ответ в определенном смысле становится благом для больного, правда, насколько нам известно, только при развитии тиреоидных НЯ, то есть когда речь идет о поражениях щитовидной железы (ЩЖ).

— Поясните, пожалуйста!

— По непонятной пока причине появление тиреоидных побочных эффектов иммунотерапии ассоциировано с повышением эффективности такого лечения и ростом общей выживаемости (ОВ) пациентов. Например, в одном исследовании из 200 участников, получавших ниволумаб, у 34 % больных развилась тиреоидная патология. И при манифестном (но не бессимптомном) клиническом течении тиреоидных НЯ наблюдалось увеличение ОВ по сравнению с таковой у больных без поражения ЩЖ (16,1 против 13,6 месяца соответственно). В другой работе

для практического онколога особенность тиреоидных НЯ заключается в том, что своевременная и грамотная диагностика таких расстройств и назначение заместительной гормонотерапии дают возможность продолжить иммунотерапию основного заболевания в полном объеме у большинства больных. Но есть, к сожалению, и плохие новости: примерно в половине случаев такие НЯ необратимы — утраченные функции ЩЖ восстановлению не подлежат. Это может случиться даже при оптимальной лекарственной терапии НЯ. Огорчает и то, что предикторы подобных побочных эффектов пока остаются мало понятными, как и алгоритмы их профилактики.

Для иммуноопосредованных НЯ также характерны:

- крайне варибельное время реализации. Описаны случаи развития НЯ и сразу после первой инфузии, и спустя несколько лет после последнего введения препарата;

Окончание на с. 12 ►

тиреотоксической и гипотиреодной фаз с последующим исходом в стойкий гипотиреоз. Чаще всего приходится наблюдать первоначальное развитие гипертиреоза на фоне иммунного поражения ткани ЩЖ. Но гиперпродукции гормонов в этом случае нет. А повышение их концентрации обусловлено разрушением тиреоцитов с выходом накопленных внутри клетки гормонов в кровь.

Далее через 1–3 месяца на фоне массивных повреждений ткани ЩЖ диагностируется уже тяжелый гипотиреоз с повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 80–150 мЕд/л. В обычной практике (вне применения ИКТ) заболевание чаще всего бывает самолимитирующимся, с восстановлением функции железы через несколько месяцев. В ряде случаев пациентам с деструктивным тиреоидитом, не связанным с иммунотерапией, даже не требуется лечение. Однако при поражении ЩЖ на фоне иммунотерапии самопроизвольного восстановления функции этого органа чаще всего не наблюдается. Поэтому таким пациентам необходима заместительная терапия левотироксином в высоких дозах.

иммуноонкологического препарата и далее каждые 4–6 недель или перед каждой новой инфузией. При появлении сомнений в определении патогенетического механизма развития гипертиреоза целесообразно провести ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с оценкой кровотока. Он будет снижен при деструкции тиреоидной ткани и усилен при болезни Грейвса, достаточно редком НЯ. Сцинтиграфия щитовидной железы с целью дифференциальной диагностики — еще более информативный, но и более дорогостоящий метод.

— А какое лечение назначают при тиреоидных НЯ?

— Оно зависит от их тяжести по шкале СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events — общие терминологические критерии НЯ). Любое НЯ подразделяется на 5 степеней от легкой (СТСАЕ 1) до крайне тяжелой (СТСАЕ 4–5). Сегодня используется 6-я версия (2022) данной классификации. При легких и умеренных тиреоидных НЯ (СТСАЕ 1–2) рекомендуется определение ТТГ с последующей оценкой свободного T_4 и заместительной терапией левотироксином

обходимо направить пациента к эндокринологу, а также проверить уровень тиреоидных гормонов при следующем введении ИКТ. При деструктивном тиреоидите в тиреотоксической фазе можно использовать не только β -блокаторы, но и глюкокортикостероиды (ГКС). Это основные препараты при лечении практически всех тяжелых иммуноопосредованных НЯ.

— Как помочь пациенту в наиболее тяжелых случаях тиреоидного поражения 3–4-й степени?

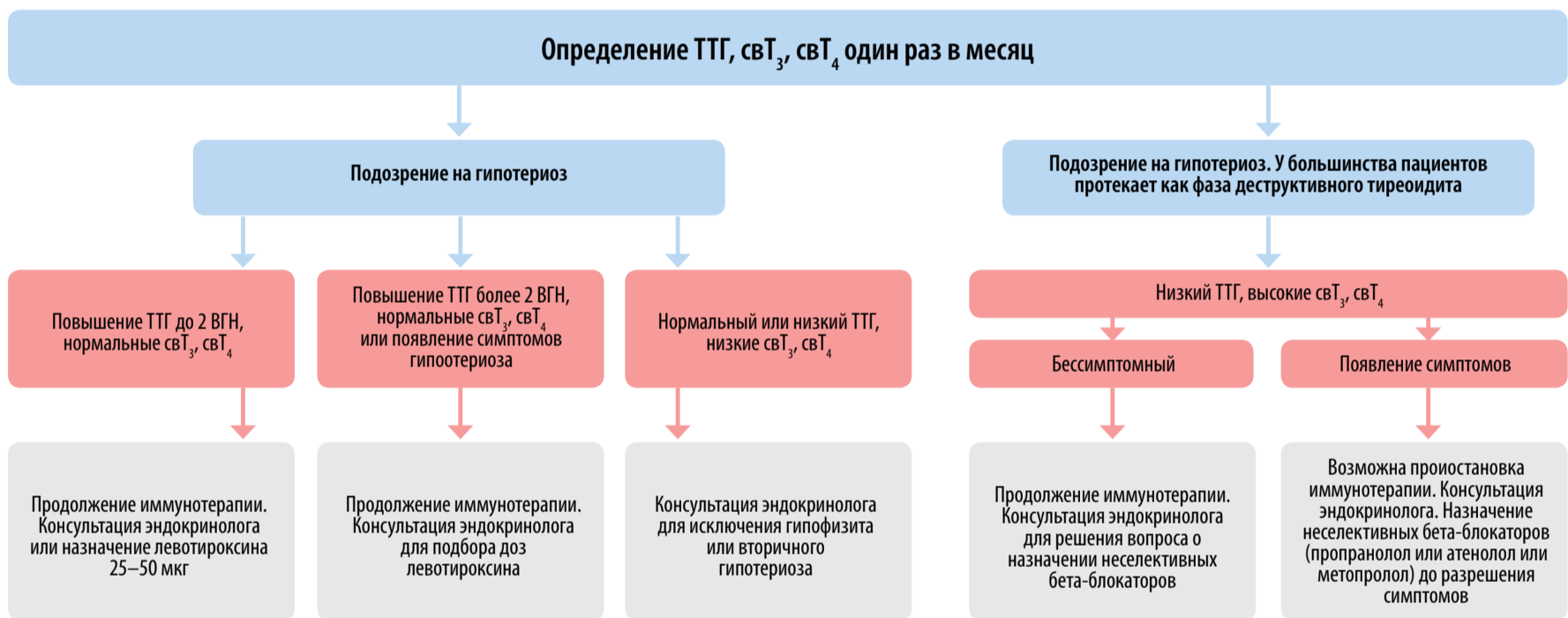
— Безотлагательно перевести его в палату интенсивной терапии. Продолжение лечения основного заболевания будет зависеть от выраженности побочных эффектов. При 1–2-й степени терапию ЗНО можно продолжить. При 3-й степени рекомендуется отложить введение ИКТ и назначить перорально преднизолон, а при необходимости и анти-тиреоидные препараты.

При гипертиреозе 4-й степени следует отменить ИКТ и в течение трех дней парентерально вводить метилпреднизолон (1–2 мг/кг/сутки). Только после этого пациента можно пере-

— На чем основывается ваш опыт ведения пациентов с НЯ?

— С 2014 по 2019 г. в химиотерапевтическом отделении № 17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина моно- или комбинированную ИКТ-иммунотерапию получили 197 пациентов с НМРЛ и 48 — с гепатоцеллюлярным раком (всего 245 больных). У 8,9 % из них были диагностированы эндокринопатии, связанные с проводимой иммунотерапией. Чаще всего это были гипертиреозы с исходом в гипотиреоз. В одном случае развилась надпочечниковая недостаточность 3-й степени с ярко выраженной клинической картиной (гипотонией, нестабильной гемодинамикой, электролитными нарушениями) в сочетании с гипотиреозом 2-й степени. У одного пациента был диагностирован СД 1-го типа.

Практически у всех пациентов эндокринопатия возникла в начале лечения (медиана до развития НЯ — 3,5 курса иммунотерапии), что не повлияло на его продолжение. Госпитализация потребовалась двум пациентам с надпочечниковой недостаточностью и СД, нуждавшимся в коррекции НЯ и подборе заместительного лечения в условиях отделения интен-



— Итак, на первой стадии тиреоидных НЯ чаще всего развивается гипертиреоз. Отличаются ли его клинические симптомы от таковых при классических аутоиммунных заболеваниях ЩЖ?

— Отличий практически нет. Причем первые симптомы гипертиреоза часто остаются нераспознанными ввиду тяжести проявлений основного заболевания. Это, к сожалению, приводит к несвоевременной диагностике, ухудшению состояния пациента и возможному развитию осложнений.

Диагностика гипертиреоза, как правило, не вызывает затруднений. Она базируется на оценке уровня ТТГ. Рекомендуется оценить функцию железы до первого введения

натрия при ТТГ > 10 мЕд/л при субклиническом или бессимптомном гипотиреозе (стартовая доза — 1 мкг/кг). Если в анамнезе были случаи фибрилляции предсердий или пациент страдает ишемической болезнью сердца (ИБС), терапию начинают с минимальной дозы левотироксина натрия (25 мкг в сутки). При снижении уровня свободного T_4 на фоне нормального или сниженного ТТГ возникают подозрения на вторичный гипотиреоз на фоне гипопизита. Тогда необходимо определение утреннего кортизола сыворотки крови для исключения вторичной надпочечниковой недостаточности.

При развитии манифестного гипертиреоза с явными клиническими симптомами следует рассмотреть терапию β -блокаторами. Не-

вести на пероральный прием преднизолона с постепенной отменой в течение 1 месяца. Некоторые эксперты не рекомендуют назначать тиреостатики в комбинации с ГКС при деструктивном тиреоидите из-за возможного усиления цитолитического процесса в ткани железы. Однако есть и другое мнение. Из-за достаточно редкого развития эндокринных НЯ 3–4-й степени и с учетом высокой клинической значимости ИКТ в лечении ЗНО данный вид иммунотерапии не должен прерываться. Поэтому необходимо уделять повышенное внимание своевременному выявлению и лечению НЯ.

На рисунке представлен современный алгоритм ведения пациента с тиреоидными побочными эффектами.

сивной терапии. В то же время постоянная заместительная гормональная терапия после развития НЯ требовалась всем пациентам. Терапия ГКС потребовалась больному с надпочечниковой недостаточностью и пациенту с деструктивным тиреоидитом. Не было отмечено значимого влияния пола, возраста, общего состояния, линии терапии, наличия или отсутствия объективного ответа на развитие иммуноопосредованной эндокринопатии. Необходимо продолжить поиск предикторов риска возникновения побочных реакций при терапии ИКТ для разработки алгоритмов профилактики таких расстройств. Эта цель отражает основную направленность современной персонализированной медицины.

Александр Рылов, к.м.н.

Онкология Сегодня № 4 (60) 2024

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

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Жуков Николай Владимирович
Шеф-редактор: Камолов Б. Ш.

Руководитель проекта: Строчковская О. А.
Выпускающий редактор: Ковалева И. В.
Корректор: Бурд И. Г.
Дизайн и верстка: Степанова Е. В.
Директор по рекламе: Петренко К. Ю. retrenko@abvpress.ru

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

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»
Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1
Тираж 5000 экз. Заказ № 242872

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.
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.

Арфлейда®



ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОДОЛЖИТЬ ПУТЬ

PROMO-240824001

На правах рекламы

Перед применением следует ознакомиться с подробной инструкцией по медицинскому применению препарата Арфлейда®, отсканировав QR-код. Данный материал подготовлен исключительно для специалистов здравоохранения и предназначен для размещения в специализированных печатных изданиях, а также для использования на специализированных мероприятиях, проводимых для медицинских работников. Рег.№: ЛП-008840 от 13.02.24. За любой информацией о препарате Арфлейда®, а также в случаях возникновения нежелательных явлений следует обращаться к держателю регистрационного удостоверения: АО «Р-Фарм». Адрес: РФ, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д.19. корпус 1. Тел. +7 (495) 956-79-37; факс +7 (495) 956 79 38; адрес электронной почты: info@rpharm.ru.

