

БОЛЬШЕ,
ЧЕМ ОНКОЛОГИЯ

3 – 8 ИЮЛЯ 2023 ГОДА
IX ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2023»

Площадка Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» традиционно объединяет специалистов из разных регионов России и зарубежных стран, помогает наладить новые связи, привлечь к сотрудничеству и обмену опытом, технологиями. Убежден, что работа форума внесет значительный вклад в борьбу с онкологическими заболеваниями.

Михаил Альбертович Мурашко, Министр здравоохранения Российской Федерации



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ИЮНЬ 2023 № 2–3 (53)

слово редактора



Николай Владимирович
ЖУКОВ

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

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках новый номер газеты «Онкология сегодня», который приурочен к одному из знаковых событий в жизни российских онкологов — ежегодному форуму «Белые ночи». Надеемся, что вам удастся побывать на этом мероприятии, а мы, в свою очередь, обещаем, что в последующих номерах газеты будут освещены интересные доклады, прозвучавшие на нем. Данный же номер посвящен уже состоявшимся событиям в мире онкологии — как отечественным, так и зарубежным.

Опубликованные в этом выпуске статьи охватывают довольно широкий спектр научной информации: от сопроводительной терапии (профилактика тошноты и рвоты, вызванных противоопухолевой терапией) до лечения различных злокачественных новообразований (меланома, рак яичников и так далее). Кроме того, крайне важным, с нашей точки зрения, является раздел, посвященный тому, как все эти новшества обеспечить: хватит ли нам на это средств, а если не хватит — то как правильно поступить в такой ситуации как с медицинской, так и с организационной точек зрения. Надеемся, вы получите пользу и удовольствие от прочтения подготовленных нами материалов.

ЖЕНСКИЙ РАКУРС

Персонализация лечения впервые выявленного распространенного рака яичников

«Золотым стандартом» терапии рака яичников (РЯ) на протяжении нескольких десятилетий считалась комбинация таксанов и препаратов платины. При этом наблюдалось «плато» эффективности лекарственной терапии. То есть отдаленные результаты лечения РЯ не удалось существенно улучшить ни путем разработки новых схем химиотерапии, ни при помощи ее интенсификации или внутрисполостного введения противоопухолевых лекарств, ни за счет применения антиангиогенных препаратов. И только в конце 2010-х годов ситуация радикально изменилась.

Александра Сергеевна ТЮЛЯДИНА

Д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



ТРИ ВАРИАНТА ЦИТОРЕДУКЦИИ

Рак яичников — одна из наиболее злокачественных и агрессивно протекающих опухолей женской репродуктивной системы. Несмотря на прогресс в лечении этой опухоли,

она по-прежнему остается лидирующей причиной смертности от онкогинекологических заболеваний. В 2014 г., например, от данной патологии скончались 7625 россиянок, и в дальнейшем тенденция к снижению смертности от РЯ не прослеживалась. Так, в 2020 г. в России этим злокачественным новообразованием (ЗНО) страдали 13 144 пациенток и 7365 женщин умерли от РЯ. Подобная ситуация во многом обусловлена биологическими особенностями эпителиальных опухолей яичников, их способностью к активному распространению злокачественных клеток за пределы яичника уже с первой

стадии заболевания, а также длительным бессимптомным течением болезни. Это приводит к быстрому распространению опухолевого процесса. В результате в 70–80 % случаев к моменту диагностики выявляется диссеминация заболевания. Хирургический метод играет важнейшую роль в лечении всех стадий РЯ. Уже много лет циторедуктивная операция с последующей платиносодержащей химиотерапией (ХТ) остается стандартом начального лечения этого ЗНО.

Выделяют полные циторедуктивные операции, при которых хирургу удается удалить все макроскопические

проявления заболевания, оптимальные циторедукции с объемом остаточной опухоли ≤ 1 см, а также неоптимальные вмешательства, при которых остаточный объем превышает 1 см.

Результаты рандомизированных клинических исследований и опыт ведущих онкологических клиник подтверждают, что и в дальнейшем именно первичная циторедукция должна оставаться стандартом лечения больных с поздними стадиями РЯ при условии выполнения полной или оптимальной циторедуктивной операции. Успешное выполнение

Окончание на с. 2 ▶

НОВОСТИ

Испытан в России до регистрации

В 2019–2020 гг. в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина в рамках программы предрегистрационного расширенного доступа к препарату олапариб было выполнено исследование, позволившее пациенткам с III–IV стадией BRCA-ассоциированного РЯ получать препарат еще до его регистрации в РФ.

Сегодня олапариб — это единственный представитель класса ингибиторов PARP, одобренный в России для поддерживающей терапии BRCA-позитивного РЯ после первой линии ХТ. Причем достигнутые на фоне лечения олапарибом показатели снижения риска прогрессирования заболевания беспрецедентны, ничего подобного не было зарегистрировано при изучении какого-либо другого класса лекарств. Таким образом, перед этим препаратом открываются широкие возможности применения,

в том числе в нашей стране. В связи с этим возникла необходимость оценки эффектов олапариба в реальной клинической практике РФ, чтобы проверить, будут ли повторены в нашей стране высокие результаты лечения пациенток, зарегистрированные в исследовании SOLO-1. Российское исследование прошло в 2019–2020 гг. при участии 23 больных со средним возрастом 49 лет, страдающих III–IV стадией РЯ. Критериями включения были серозный или эндометриоидный РЯ, патогенная мутация в генах BRCA1/2, первичная или интервальная циторедукция, полный или частичный эффект после платиносодержащей ХТ. Терапия олапарибом проводилась в дозе 300 мг 2 раза в сутки ежедневно до завершения двухлетнего периода, по окончании которого могло быть принято решение о продолжении лечения данным препаратом. Первичной

конечной точкой исследования была ВБП, вторичные конечные точки включали ОВ и безопасность терапии. Итоги данной работы показали, что высокие результаты лечения пациенток, зарегистрированные в исследовании SOLO-1, справедливы и в отношении больных, получавших лечение препаратом в рамках отечественной рутинной клинической практики. При медиане наблюдения в 22 мес. медиана ВБП не была достигнута. В целом же прогрессирование опухолевого процесса отмечалось только у 9 (39,1 %) пациенток. Показатель двухлетней ВБП составил 65 %. Медиана ОВ также не была достигнута, в то же время показатель двухлетней ОВ достиг 84 %. Это очень хорошие результаты, особенно с учетом того, что у 70 % пациенток после хирургического лечения сохранялась остаточная опухоль. Как и в исследовании SOLO-1, в отечественной работе применение олапариба характеризовалось достаточно благопри-

ятным профилем безопасности — препарат хорошо переносился пациентками при долговременном приеме. НЯ 3–4-й степени отмечались у 7 женщин (30,4 %), а в исследовании SOLO-1 — у 39,0 %. Наиболее часто, как и в зарубежной работе, регистрировались анемия, нейтропения и тошнота. В исследовании SOLO-1 необходимость в редукации дозы олапариба и преждевременной отмене препарата возникла у 28 и 12 % пациенток соответственно. В российском исследовании доза препарата была редуцирована у 17,4 % пациенток. При этом ни у одной больной препарат не был досрочно отменен по причине опасных НЯ. Таким образом, результаты российского исследования подтвердили высокую эффективность олапариба в реальной клинической практике. Поэтому все россиянки с BRCA-ассоциированным РЯ после завершения первой линии противоопухолевой терапии должны рассматриваться в качестве кандидатов на назначение олапариба.

Персонализация лечения впервые выявленного распространенного рака яичников

◀ Окончание, начало на с. 1

таких вмешательств, то есть приводящее к увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), стало возможным благодаря повышению квалификации хирургов, а именно овладению техникой расширенных оперативных вмешательств, в том числе на верхних этажах брюшной полости. Это увеличило долю циторедуктивных вмешательств, выполненных в полном объеме, и улучшило отдаленные результаты лечения. Прикладывая все усилия для совершенствования своих профессиональных навыков и повышения частоты выполнения полных и оптимальных циторедукций, хирурги тем самым способствуют снижению частоты назначения предоперационной ХТ.

К сожалению, в отечественной практике подготовки оперирующих онкологов-гинекологов все еще сохраняются серьезные недостатки. Многие врачи проходят обучение только в профильных гинекологических отделениях, где овладевают лишь ограниченным набором хирургических приемов. Они не получают должного опыта вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства и диафрагме. Между тем для выполнения расширенных хирургических манипуляций при распространенном РЯ критически важно, чтобы хирург владел данными навыками.

Что же касается предоперационной ХТ, то она не представляется оправданной в связи с ухудшением результатов лечения. Такая терапия может проводиться лишь в том случае, когда исходное состояние больной или выраженная диссеминация опухолевого процесса делают невозможным радикальное хирургическое лечение. Таким образом, предоперационная ХТ с последующим выполнением интервальной циторедукции является вынужденным подходом, применение которого должно быть ограничено.

ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Необходимое условие для эффективного лечения пациенток с РЯ — правильный выбор режима ХТ первой линии и поддерживающей терапии с использованием гуманизованного моноклонального антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) бевацизумаба и ингибитора поли(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) олапариба. Факторами, влияющими на выбор поддерживающей терапии у пациенток с РЯ, считаются мутации в генах *BRCA1/2* и HRD-положительный статус опухоли. Еще с 1990-х препараты паклитаксела, цисплатин или карбоплатин рекомендуются в качестве первой линии лечения больных с данным диагнозом.

Согласно современному алгоритму терапии, после первичной полной или оптимальной циторедукции может быть назначена внутрибрюшинная ХТ, позволяющая увеличить выживаемость части пациенток с поздними стадиями РЯ. При невозможности ее проведения или при выполнении неоптимальной циторедукции назначают стандартную ХТ паклитакселем и карбоплатином. Больным пожилого возраста или с отягощенным соматическим статусом (ECOG 2–3) рекомендовано ежедневное введение паклитаксела и карбоплатина или карбоплатина в монорежиме.

Если выполнение операции на первичном этапе не представляется возможным, лечение

начинают с предоперационной ХТ, проводят три курса паклитаксела в комбинации с карбоплатином. Далее, после выполнения циторедуктивной операции в оптимальном объеме, назначают внутривнутрибрюшинную ХТ или паклитаксел + карбоплатин каждые три недели.

Сегодня арсенал лекарственных средств для лечения РЯ расширился за счет добавления таргетных препаратов, таких как бевацизумаб и олапариб. При этом PARP-ингибитор олапариб показан как для лечения вновь выявленного распространенного РЯ у пациенток с дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD-положительный статус опухоли), так и для лечения рецидивов заболевания.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

По данным крупных исследований III фазы ICON7 и GOG-0218, бевацизумаб статистически значимо увеличивает время до прогрессирования РЯ в комбинации с паклитакселем и карбоплатином в первой линии ХТ. Результаты исследования ICON7 свидетельствуют о том, что добавление бевацизумаба во время ХТ и затем в качестве поддерживающего лечения в течение 15 месяцев позволяет увеличить медиану продолжительности жизни больных с высоким риском прогрессирования и плохим прогнозом.

Правда, финальный анализ исследования GOG-0218 показал, что существенных различий в выживаемости пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению с одной только ХТ не наблюдалось. Однако авторы этой работы отметили, что на фоне использования бевацизумаба продолжительность жизни больных с РЯ IV стадии и высоким риском прогрессирования имела тенденцию к увеличению. Кроме того, в исследовании GOG-0218 у больных без мутаций генов

исследования SOLO-1, на основании которых разработан новый стандарт лечения первой линии для женщин с мутациями в генах *BRCA 1/2*.

В исследовании SOLO-1 участвовали больные РЯ III–IV стадий с эндометриоидными аденокарциномами и мутацией в генах *BRCA1/2*. После стандартной ХТ первой линии (паклитаксел + карбоплатин) пациенток рандомизировали в группу олапариба (таблетки 300 мг 2 раза в день в течение двух лет в качестве поддерживающего лечения) и плацебо. Результаты исследования продемонстрировали эффективность олапариба в поддерживающем лечении после первой линии у больных III–IV стадий с мутациями генов *BRCA1/2*. По оценке авторов данной работы, олапариб по сравнению с плацебо достоверно улучшает результаты лечения больных РЯ, увеличивает ВБП независимо от исходов и времени операции, а также от характера ответа опухоли на платиносодержащую терапию.

Обновленные данные исследования SOLO-1 подтвердили снижение относительного риска прогрессирования и увеличение ВБП в группе олапариба по сравнению с группой плацебо. У больных, достигших полного эффекта после ХТ первой линии, медиана ВБП после пяти лет наблюдения не была достигнута. У 52 % получавших олапариб прогресс-



Высокая частота BRCA-ассоциированного рака яичников требует обязательного генетического тестирования всех пациенток с распространенным РЯ уже на этапе первой линии терапии

BRCA1/2 на фоне добавления бевацизумаба к ХТ отмечалось увеличение ВБП по сравнению с носителями данных мутаций. Преимущество добавления бевацизумаба не было значительно изменено статусом мутации.

Следующий важный вопрос в лечении больных РЯ — продолжительность применения бевацизумаба в первой линии химиотерапии: 15 или 30 месяцев? В исследовании BOOST пациентки получали паклитаксел + карбоплатин и бевацизумаб в течение 15 или 30 месяцев в стандартной дозе 15 мг/кг один раз в три недели. Анализ данных продемонстрировал отсутствие значимых различий в показателях ОВ и ВБП в группах 15- и 30-месячной терапии бевацизумабом. Исследователи пришли к выводу, что назначать препарат в качестве поддерживающей терапии после первой линии лечения более 15 месяцев не имеет смысла.

5 ЛЕТ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Внедрение в онкологическую практику олапариба значительно расширило возможности лечения и способствовало разработке индивидуальных стратегий борьбы с РЯ. Так, на ESMO — 2018 были представлены резуль-

таты исследования SOLO-1, на основании которых разработан новый стандарт лечения первой линии для женщин с мутациями в генах *BRCA 1/2*.

Медиана ВБП в группе олапариба достигла 56, а в группе плацебо — 13 месяцев. Таким образом, половина женщин, получавших этот препарат, проживают пять лет без признаков прогрессирования. На фоне всех работ по оценке эффективности лечения распространенного РЯ в исследовании SOLO-1 получены лучшие показатели безрецидивной выживаемости пациенток.

Что касается профиля безопасности олапариба, то основными нежелательными явлениями (НЯ) здесь оказались тошнота, астения, рвота, анемия, диарея. Наиболее частым видом токсичности 3–4-й степени была анемия. Снижение дозы олапариба или временная приостановка терапии позволили большинству пациенток продолжить лечение.

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНАЦИИ

Результаты исследования SOLO-1 позволяют сделать вывод о необходимости обязатель-

ного определения мутации генов *BRCA1/2* на этапе диагностики РЯ, а также о доказанном преимуществе использования олапариба в качестве поддерживающей терапии после эффективной первой линии ХТ у больных с мутациями данных генов.

Интересные данные принесло исследование PAOLA-1 при участии пациенток с распространенным РЯ, получавших поддерживающую терапию препаратом олапариб в комбинации с бевацизумабом. Участниц рандомизировали на две группы: в первой использовали олапариб в течение двух лет и бевацизумаб — в течение 15 месяцев, во второй — только бевацизумаб в течение 15 месяцев и плацебо. Авторы получили доказательства большей эффективности противоопухолевого лечения по показателю ВБП в группе терапии олапарибом с бевацизумабом по сравнению с монотерапией бевацизумабом. Медиана ВБП в группе комбинации олапариб + бевацизумаб составила 22,1 месяца, а в группе монотерапии бевацизумабом — 16,6 месяца. Риск прогрессирования в группе комбинированной терапии снизился на 60 %.

В исследовании PAOLA-1 около 50 % пациенток с распространенным РЯ имели HRD-положительный статус. При этом в группе больных с распространенным HRD-положительным РЯ и *BRCA*-мутациями, которые получали комбинацию олапариб + бевацизумаб, отмечалось увеличение медианы ВБП до 37,2 месяца по сравнению с монотерапией бевацизумабом (17,7 месяца). Достоверное увеличение медианы ВБП на фоне комбинации бевацизумаба и олапариба зарегистрировано и у больных с HRD-положительным статусом, но без мутаций гена *BRCA* — 28,1 месяца по сравнению с 16,6 в группе бевацизумаба. В то же время в группе HRD-негативных пациенток не было выявлено достоверных преимуществ от добавления олапариба к бевацизумабу.

На основании исследований эффективности олапариба можно сформулировать алгоритм персонализированной терапии больных с РЯ. Прежде всего следует помнить, что наибольший эффект от приема этого препарата получают пациентки с HRD-положительным статусом, а также с мутациями в генах *BRCA 1/2*. У больных с выявленными мутациями в данных генах олапариб применяют в качестве поддерживающего лечения в течение двух лет.

После первой линии терапии больным без мутаций генов *BRCA1/2* с HRD-положительным статусом следует назначать поддерживающую терапию, аналогичную применявшейся в исследовании PAOLA-1, — олапариб с бевацизумабом. Соответственно, больным с HRD-негативным статусом показана ХТ с наблюдением или стандартная первая линия ХТ с последующим назначением бевацизумаба.

При этом значительная частота встречаемости мутаций *BRCA1/2*, которые выявляются примерно у 30 % представителей российской популяции и у 6–43 % населения других стран, показывает, как много женщин могут быть кандидатками на поддерживающую терапию PARP-ингибиторами. Таким образом, значительная частота *BRCA*-ассоциированного РЯ в сочетании с высокой клинической эффективностью ингибиторов PARP делает обязательным проведение генетического тестирования всех пациенток с распространенным РЯ уже на этапе первой линии терапии.

Роман Кириллов, к.м.н.

Что происходит с финансированием терапии онкологических больных в России?

К проблемам финансирования онкологической терапии, в том числе в регионах России, наша газета обращалась уже не раз. Вернуться к этой теме нас побудило расследование в области экономики здравоохранения, инициированное Минздравом России и подхваченное коллегами по цеху медицинской журналистики и отдельными врачами на местах.

ТРЕВОЖНЫЕ СИГНАЛЫ

Дмитрий Камаев и София Прохорчук — авторы статьи с ироническим названием «Это нам не по зумаб: почему регионы не могут или не хотят тратить свои деньги на химиотерапию», опубликованной в деловом журнале о здравоохранении *Vademecum*, описывают ситуацию, когда из-за скудости региональных бюджетов руководители местного здравоохранения вынуждены ради благой цели обеспечения льготными лекарствами своих больных прибегать к «разграблению» территориальных фондов ОМС. Так, например, в 2018 году, до начала федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», затраты системы ОМС на химиотерапевтические препараты составляли около 45 млрд рублей. А в 2021-м эта цифра выросла почти в 5 раз, превысив 220 млрд рублей, что позволило ряду регионов незаметно для распорядителей федеральных бюджетов начать экономить на целевых расходах, частично или полностью перекладывая эту нагрузку на территориальные фонды ОМС.

Понятно, что такие перекосы в финансировании связаны в первую очередь с недостатком средств в региональных бюджетах, но ведь фонды ОМС тоже не резиновые, и в них из-за внеплановых трат на помощь онкологическим пациентам проседают расходы на другие социально значимые нозологии. Прекратить выкачивать средства из ТФОМСов потребовал Минздрав после проведенного в начале 2022 года сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра радиологии очередного аудита профильных медицинских учреждений на местах. Подводя итоги этой проверки, заместитель директора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба Жанна Владимировна Хайлова заявила: у регионов нет ограничений на наращивание льготы на лекарственную помощь онкологическим пациентам при условии, что местные руководители здравоохранения правильно спланируют ее, однако предложенным инструментом в субъектах не пользуются, постепенно замыкая финансовые потоки на ОМС.

Заместитель председателя Федерального фонда ОМС Ольга Владимировна Царева тоже посетовала на самовольный отказ некоторых регионов от участия в финансировании лекарственной терапии онкологических больных: «К сожалению, подобные истории есть, и это плохо. Тем более что полномочия у субъектов РФ никто не отнимал, они обязаны заниматься обеспечением своих граждан лекарственными препаратами, для этого им выделяются соответствующие дотации».

СОБСТВЕННОЕ РАССЛЕДОВАНИЕ

Vademecum обратился к региональным органам исполнительной власти в сфере здравоохранения с запросами о реальном объеме собственных средств, потраченных в 2021 году на закупку лекарств для онкологических

больных, и соотнес их с профильными затратами соответствующих ТФОМСов, а также совокупным бюджетом субъекта на здравоохранение по данным Счетной палаты РФ. Тематическую статистику удалось собрать по 27 субъектам федерации. Выяснилось, что в большинстве случаев доля затрат системы ОМС на лекарственную терапию онкологических больных (как в дневных, так и в круглосуточных стационарах) действительно почти в 5 раз превосходит финансовый вклад регионов. В среднем только 11,4% суммарного объема средств, потраченных в 2021 году на химиотерапию, выделялись из региональных бюджетов. Долевое участие регионов в ее оплате у амбулаторных пациентов было вдвое выше — в среднем 23,5%.

Наиболее значительной оказалась доля собственных затрат на препараты для онкологических больных в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) — 29% от общего объема средств из всех источников, потраченных на химиотерапию. Далее следуют Курская область (26%) и Ханты-Мансийский автономный округ (24%). Лидерами антирейтинга долевого участия в выборке *Vademecum* стали Нижегородская (0,2%) и Ростовская (1%) области, а также Республика Татарстан (2%). Средние затраты на лекарственное обеспечение по профилю «онкология» в расчете на одного жителя составили 233 рубля — от 3 рублей в Нижегородской области до 1533 рублей в Ненецком автономном округе.

Проблема не только в том, что вклад региональных бюджетов в обеспечение онкологических пациентов лекарствами уступает соответствующим затратам системы ОМС, а еще и в неуклонном сокращении этого вклада. Хотя цели системы ОМС и региональных властей в оказании онкологической помощи населению совпадают, у каждой стороны есть конкретные обязательства в этом отношении, определенные действующими нормативными актами. Регионы в большинстве своем снабжают пациентов лекарственными средствами (ЛС) только для амбулаторного применения, однако порой закупают и инъекционные препараты, использование которых обычно оплачивается за счет ОМС и может, в зависимости от списка ЛС в территориальной программе госгарантий, быть частью лечения по клинико-статистическим группам (КСГ) в дневном или даже круглосуточном стационаре.

Во многих регионах либо делают вид, либо действительно не понимают, кто, как и сколько должен платить за онкологические препараты. В этом непонимании, похоже, и кроется основная причина нарастающего кризиса. Судя по результатам проведенного *Vademecum* анкетирования, регионы по-разному смотрят на свои профильные финансовые обязательства. В одних субъектах считают перекладывание нагрузки на систему ОМС вполне логичным и нормальным. В других, напротив, стараются увеличить свой вклад в общее дело.

Минздрав Красноярского края, например, наращивает свою долю финансового участия в обеспечении онкологических пациентов лекарствами: в 2021 году с этой целью было потрачено 480 млн рублей, а в 2022-м — на 500 млн больше. С 2020 года поэтапно увеличивает финансирование онкологической помощи из регионального бюджета и ульяновский Минздрав, что привело к ликвидации листов ожидания на получение пациентами онкологических препаратов. В 2021 году расходы по данной статье составили 250 млн рублей. Это позволило Ульяновской области занять 9-е место среди регионов по объему финансирования химиотерапии на душу населения.

Есть оптимисты и среди условных оппонентов региональных властей — территориальных фондов ОМС. По словам директора

охранения Ольги Валерьевны Обуховой, несколько лет назад система ОМС впервые разделила с субъектами обязанность оплаты онкологических препаратов — таблетированных и для подкожного введения: «Эта тема была организована на федеральном уровне абсолютно искусственно, чтобы помочь нашим бюджетам, которые являются дотационными и перегружены своими финансовыми обязательствами, в том числе в сфере здравоохранения».

Редуцированные на уровне субъектов затраты на оказание онкологической помощи логично восполняются средствами ОМС, доля которых в общем объеме оплаты химиотерапии, согласно данным попавших в выборку *Vademecum* 27 регионов, составляет в среднем 88,6%, а в совокупных расходах на лекарственную терапию в дневном ста-

” Доля ТФОМС в оплате химиотерапии составляет в среднем 88,6%, а лечения в дневных стационарах — 40–61%

ТФОМС ЯНАО Татьяны Александровны Никитиной, соотношение объема финансирования закупок химиотерапевтических препаратов из бюджета округа и за счет ОМС не меняется: «Пропорция хорошо себя зарекомендовала и полностью удовлетворяет интересам пациентов».

В ТФОМС Кемеровской области полагают, что ключевую роль в обеспечении профильной медпомощью сегодня все же играет федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», а выделение профиля «онкология» в территориальной программе ОМС позволяет сохранить стабильное финансирование направления.

Директор ТФОМС Республики Алтай Ольга Алексеевна Корчуганова, следуя той же логике, считает, что расширение схем противоопухолевой лекарственной терапии в системе ОМС позволяет использовать в лечении большее число препаратов, снизить нагрузку на региональный бюджет, уменьшить очереди на госпитализацию и разгрузить койки круглосуточного стационара.

СПАСЕНИЕ УТОПАЮЩИХ

Основным источником оплаты химиотерапии бюджет ФФОМС стал не вдруг и не вчера. С 2019 года наращивание финансирования онкологического сегмента происходит именно за счет системы ОМС. В 2019 году профильные затраты превысили 200 млрд рублей, в 2020-м выросли до 271 млрд, в 2021-м — почти до 308 млрд, а в 2022-м — до 317 млрд рублей. Система ОМС не просто дополняет финансовые усилия регионов в борьбе с онкологическими заболеваниями, а действительно спасает ситуацию на местах. По словам заместителя директора Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здраво-

ционаре — 40–61%, в зависимости от территории.

При этом долевое участие бюджетов — как регионального, так и федерального — в финансировании медпомощи в целом (не только в онкологическом сегменте и не из-за старта федерального онкопроекта) сокращается уже не первый год — за счет планомерного перераспределения нагрузки в сторону системы ОМС.

Похожее поведение регионов фиксировалось и в 2021 году, когда был создан государственный фонд «Круг добра» и субъекты тут же урезали финансирование закупок препаратов для орфанных больных. За первые 10 месяцев 2021 года 70 регионов резко, а в некоторых случаях полностью сократили профильные расходы. Их совокупные затраты по этой статье по сравнению с аналогичным периодом 2020 года снизились на 36,9%.

Перераспределение нагрузки на разные источники финансирования лекарственного обеспечения, по логике отдельных распорядителей региональных бюджетов, похоже, должно происходить по принципу сообщающихся сосудов: если где-то прибыло, значит, где-то должно убыть, поскольку денег в общей бюджетной массе больше не становится. Однако не все так просто. Проблема в том, что и территориальные программы ОМС, вынужденно принимающие на себя дополнительные расходы, тоже традиционно дефицитны: по крайней мере, в 2020 году Счетная палата РФ оценивала суммарную нехватку средств в системе ОМС в 51,3 млрд рублей. Понятно, что и санкционное давление финансового здоровья отрасли не добавило — в 2022 году регионам пришлось авансом за-

Окончание на с. 8 ▶

Современный взгляд на профилактику тошноты и рвоты при проведении химиотерапии

Современный этап развития онкологии знаменуется существенным улучшением результатов противоопухолевого лечения пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) за счет разработки не только инновационных противоопухолевых препаратов, но и высокоэффективных средств сопроводительной терапии.

Екатерина Геннадьевна ДЕМЬЯНОВСКАЯ

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



Георгий Гарьевич ХАДЫШЬЯН

Менеджер по группе онкологических препаратов ООО «Берлин-Хем/А.Менарини»



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Сегодня наметился четкий вектор ориентации на сохранение качества жизни онкологического пациента. Это стало возможным благодаря появлению в онкологии новых классов препаратов с улучшенными показателями безопасности, а именно средств для проведения таргетной, гормональной и иммунотерапии. Но нельзя сказать, что их применение совершенно лишено нежелательных явлений (НЯ), — у части пациентов оно сопровождается такими распространенными сопутствующими симптомами, как тошнота и рвота, общая слабость, диарея и т.д.

При использовании химиотерапевтических препаратов, как правило, регистрируется еще больше НЯ, но отказаться от химиотерапии в пользу лечения с лучшей переносимостью в ряде случаев не представляется возможным. По этой причине поддерживающая терапия остается обязательной составляющей противоопухолевых программ, причем большое внимание здесь уделяется коррекции тошноты и рвоты как наиболее неприятных и изнуряющих побочных эффектов противоопухолевого лечения.

К сожалению, с этими симптомами сталкиваются до 80 % пациентов при химиотерапии ЗНО. Тошнота и рвота оказывают значительное негативное влияние на качество жизни пациентов и эффективность проводимого лечения. Данные НЯ могут приводить к анорексии, снижению работоспособности и ежедневной активности, метаболическому дисбалансу, разрывам пищевода, дефициту макро- и микронутриентов, снижению или полному отсутствию эффекта препаратов, принимаемых перорально.

КАКИМИ ОНИ БЫВАЮТ

Под тошнотой подразумевают неприятное безболезненное субъективное ощущение, предшествующее рвоте. Рвота — это рефлекторный акт выталкивания содержимого желудка через рот. Различают следующие виды этих двух весьма неприятных НЯ:

- **Острая рвота** бывает очень интенсивной, но редко сопровождается тошнотой, развивается в первые 24 часа после химиотерапии.
- **Отсроченная рвота**, как правило, сопровождается постоянной тошнотой, развивается на 2–5-е сутки после начала

химиотерапии, менее интенсивна по сравнению с острой рвотой.

- **Условно-рефлекторная рвота** — результат закрепления полученного ранее опыта, когда противоопухолевая терапия сопровождалась тошнотой и рвотой. Представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию, сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Вероятность развития условно-рефлекторной рвоты повышается с каждым новым курсом противоопухолевого лечения и может сохраняться в течение длительного времени после его окончания.
- **Неконтролируемые, или прорывные, тошнота и рвота** развиваются на фоне адекватной антиэметической профилактики.
- **Рефрактерная рвота** бывает при неэффективности противорвотной профилактики в ходе предшествующего лечения и возобновлении этого симптома на новом этапе химиотерапии.

ЭМЕТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Факторы риска развития тошноты и рвоты на фоне противоопухолевой терапии можно разделить на зависящие от особенностей пациента и относящиеся к лечению. В первом случае речь идет о принадлежности к женскому полу, кинетозе или утренней тошноте в анамнезе, а также более молодом возрасте (вероятно, из-за более агрессивных режимов химиотерапии).

Акинзео воздействует на основные механизмы развития острой и отсроченной тошноты и рвоты у онкологических пациентов, получающих цитостатическую терапию, подавляя патогенез этих нежелательных явлений, опосредованный возбуждением как NK1-, так и 5-HT₃-рецепторов

Разные препараты обладают различной способностью провоцировать тошноту и рвоту. Как правило, эметогенный потенциал определяется для разовой дозы как склонность провоцировать тошноту и рвоту после однократного применения. Уровень эметогенности препаратов определяется по классификации Хескета в модификации Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Национальной сети США по борьбе с раком (NCCN):

- **Высокоэметогенные** — вызывающие тошноту и рвоту более чем у 90 % пациентов (циклофосфамид, кармустин, стрептозоцин, цисплатин, карбоплатин, доксорубин, блеомицин и др.).
- **Умеренно эметогенные** — вызывают тошноту и рвоту у 30–90 % пациентов (алемтузумаб, иринотекан, винорельбин, ленватиниб, олапариб, метотрексат и др.).
- **Низкой эметогенностью**, т.е. способностью провоцировать тошноту и рвоту у 10–30 % больных, обладают, например,

гемцитабин, дабрафениб, капецитабин, митоксантрон, митомицин, паклитаксел, сунитиниб, эверолимус, 5-фторурацил.

- Минимальная вероятность тошноты и рвоты (менее 10 % пациентов) наблюдается при применении таких препаратов, как бевацизумаб, пембролизумаб, кладрибин, ритуксимаб, сорафениб и др.

Следует отметить, что эметогенный потенциал дозозависим. Например, для доксорубицина в дозировке ≥ 60 мг/м² он характеризуется как высокий, а в дозе < 60 мг/м² — как умеренный.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Рвотная реакция контролируется рвотным центром, который находится в области ствола головного мозга. Анатомически он представлен ядрами солитарного тракта и двигательным ядром блуждающего нерва. Рвотный центр получает информацию из трех источников: с периферии, коры головного мозга и триггерной зоны хеморецепторов. Периферические пути опосредуются главным образом двумя нейромедиаторами: серотонином и нейрокинином (НК). Кортикальный путь опосредован дофамином и гистамином.

Серотонин вырабатывается энтерохромафинными клетками желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и окончаниями чувствительных нервов под действием токсичных веществ, в частности химиотерапевтических противоопухолевых препаратов, или радиационного

БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ

В процессе противоопухолевого лучевого или химиолучевого лечения необходимо соблюдать основные принципы противорвотной терапии, которая должна проводиться с первого курса химиотерапии или иного потенциально эметогенного лечения. Введение антиэметиков рекомендовано перед началом введения первой дозы цитостатика.

Противорвотную терапию начинают с наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций, соответствующих уровню эметогенности, причем применение каждого антиэметика, входящего в выбранную комбинацию, должно осуществляться в адекватных дозах. Также необходимо соблюдать адекватную продолжительность противорвотной терапии и выдерживать интервалы между приемами антиэметиков, необходимые для поддержания эффективной концентрации активных веществ.

Критерием эффективности противорвотной терапии является установление полного антиэметогенного контроля. Это подразумевает полное отсутствие тошноты и рвоты в течение всего периода с момента введения противоопухолевых препаратов.

Мишенью для профилактики и купирования индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты обычно являются рецепторы нейротрансмиттеров в области *area postrema*. Речь идет о хеморецепторной зоне на дне IV желудочка, при поражении которой возникают в различных комбинациях неукротимая тошнота, рвота, икота (синдром *area postrema* — CAP). В этой области мозга находятся рецепторы дофамина, эндорфинов, серотонина и нейрокининов, воздействие на которые позволяет контролировать тошноту и рвоту, вызванные противоопухолевым лечением.

До недавнего времени основой профилактики и лечения индуцированных высоко- и среднеэметогенной химиотерапией тошноты и рвоты оставалось назначение комбинации антагонистов рецепторов серотонина и глюкокортикостероида (ГКС) дексаметазона. Однако клинический опыт показал, что данная комбинация не обладает достаточной эффективностью в профилактике отсроченных тошноты и рвоты, которые возникают через 24 часа от начала химиотерапии и могут продолжаться в течение нескольких дней. Это обусловило необходимость поиска новых, более эффективных опций для купирования данных НЯ при проведении противоопухолевого лечения.

Способность антагонистов рецепторов нейрокина-1 предупреждать и снижать тяжесть индуцированной противоопухолевой тошноты и рвоты была показана относительно недавно. Антагонисты NK1-рецепторов ингибируют субстанцию Р в периферических и центральных отделах проводящих путей рвотного рефлекса. Апрепитант был первым

препаратом этого класса, одобренным для клинического применения, но сегодня доступны лекарственные средства с оптимизированным профилем эффективности и безопасности, например нетупитант. Современные регуляторные документы по предупреждению тошноты и рвоты при проведении химиотерапии рекомендуют использовать антагонисты NK1-рецепторов как при острой рвоте, так и в отсроченном периоде.

Применение антагонистов 5-HT₃-рецепторов серотонина для предупреждения и купирования рвоты в онкологической практике началось несколько раньше, около 30 лет назад. Препараты этой группы первого поколения (ондасетрон, гранисетрон, рамосетрон) применялись в комбинации с ГКС, однако противорвотный эффект таких схем был явно недостаточным. В связи с этим были разработаны антагонисты 5-HT₃-рецепторов серотонина второго поколения. К ним относится палонсетрон. Препараты второго поколения обладают более высокой селективностью и сродством к 5-HT₃-рецепторам серотонина, в том числе благодаря более длительному периоду полувыведения. В качестве примера можно привести палонсетрона гидрохлорид 0,25 мг/5 мл под торговым наименованием Оницит, который обеспечивает длительную профилактику тошноты и рвоты в течение 5 дней после однократного введения. Палонсетрон обладает в 30 с лишним раз более высокой аффинностью связывания с 5-HT₃-рецепторами серотонина и в 4–10 раз более длительным периодом полувыведения по сравнению с антагонистами 5-HT₃-рецепторов серотонина первого поколения.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Использование с противорвотной целью комбинированных антиэметиков имеет па-

тогенетическое обоснование: известно, что за развитие острой тошноты и рвоты отвечает преимущественно серотонин, а отсроченное появление этих симптомов модулируется воздействием субстанции P на NK1-рецепторы.

Предметом пристального внимания и особого интереса в практике онкологов сегодня является комбинированный препарат нетупитант/палонсетрон (НЕПА), зарегистрированный в России под наименованием Акинзео. Препарат представлен в пероральной лекарственной форме и содержит 300 мг высокоселективного антагониста NK1-рецепторов нетупитанта и 0,5 мг антагониста 5-HT₃-рецептора второго поколения палонсетрона.

Акинзео воздействует на основные механизмы возникновения острой и отсроченной тошноты и рвоты у пациентов, получающих цитостатическую терапию, подавляя их патогенез, опосредованный возбуждением как NK1-, так и 5-HT₃-рецепторов. Нетупитант способен длительно связываться с NK1-рецепторами, период его полувыведения составляет 90 часов. Палонсетрон и нетупитант продемонстрировали синергизм в предотвращении рвоты, опосредованной серотонином и субстанцией P. Ряд экспертов полагает, что это связано со способностью палонсетрона вызывать интернализацию NK1-рецепторов и снижение их плотности на мембране клеток, а это, в свою очередь, усиливает эффект нетупитанта.

Противорвотное действие комбинации нетупитанта/палонсетрона сравнивалось с таковым для комбинации палонсетрона и дексаметазона у 1286 больных, которые получили 4 курса высокоэметогенной хи-

миотерапии (доксорубин, циклофосфамид). Пациенты были рандомизированы на две группы, в одной из которых с целью профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты больные получали нетупитант/палонсетрон и дексаметазон, в другой с этой целью применялись палонсетрон и дексаметазон. Общий ответ определяли как полное отсутствие тошноты и рвоты в промежутке от 0 до 120 часов с момента начала химиотерапии. Показатель общего ответа за время проведения первого цикла химиотерапии был получен в значительно большем числе наблюдений в группе, использовавшей комбинацию нетупитанта/палонсетрона, по сравнению с получавшими палонсетрон/дексаметазон (74,3 и 66,6 % соответственно). Причем преимущество комбинации нетупитанта/палонсетрона стало более выраженным в последующих циклах, достигнув к четвертому циклу значений 83,8 и 74,6 % соответственно. Исследователи отметили хорошую переносимость терапии комбинацией нетупитанта/палонсетрона, в частности, отсутствие значимых НЯ. Из побочных эффектов противорвотной терапии наблюдались головная боль и запор, которые не требовали прекращения лечения. Высокая эффективность и безопасность комбинации нетупитанта/палонсетрона также была подтверждена в других многочисленных исследованиях. Проспективный анализ с включением 1200 пациентов, получивших 3 курса высокоэметогенной химиотерапии (доксорубин, циклофосфамид), показал отсутствие острой и отсроченной рвоты на фоне применения комбинации нетупитанта/палонсетрона более чем у 90 % больных. В том же исследовании предотвращение выраженной острой тошноты значительно чаще отмечалось к третьему курсу химиотерапии по сравнению с началом ле-

чения (в 76 и 69,1 % случаев соответственно). Среди НЯ комбинации нетупитанта/палонсетрона 5 % пациентов отмечали повышенную утомляемость, 4 % — жаловались на запор.

Ранее сравнивалась эффективность нетупитанта/палонсетрона и комбинации апрепитанта с палонсетроном для предупреждения острой и отсроченной тошноты и рвоты у 413 пациентов с солидными ЗНО различных локализаций. Все участники получали высоко- и умеренно эметогенную противоопухолевую терапию. Частота общего ответа в виде отсутствия тошноты и рвоты была высокой и сохранялась на протяжении всех циклов химиотерапии в обеих группах пациентов. Однако при этом отмечалась тенденция к численному преимуществу в группе больных, получавших нетупитант/палонсетрон, на протяжении всего противоопухолевого лечения по сравнению с группой пациентов, использовавших апрепитант в комбинации с палонсетроном. К последнему циклу химиотерапии выраженная острая и отсроченная тошнота отсутствовала в 84–92 % случаев в группе получавших нетупитант/палонсетрон и в 81–87 % случаев — у использовавших апрепитант/палонсетрон. Комбинированная терапия нетупитантом/палонсетроном рассматривается в клинических рекомендациях Российской ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) в качестве средства профилактики индуцированной тошноты и рвоты при использовании высоко- и умеренно эметогенных режимов противоопухолевой терапии. Рекомендованная схема применения препарата — внутрь однократно за 1 час до начала химиотерапии.


Список литературы находится в редакции



нетупитант/палонсетрон

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


Комбинация палонсетрона – мощного антагониста 5-HT₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}



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

* Препарат Акинзео® показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной (химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии)
 ** Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)
 *** Полный ответ наблюдался у 89,8% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу — у 90,5%; в отсроченную фазу — у 90,4%
¹ Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапии и находящихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палонсетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палонсетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палонсетрон» и 20 мг в группе палонсетрон). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1^о
² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022); 2. Aapro M, et al, Future Oncol, 2019;15(10):1067-1084, 3. Aapro M, et al, Ann Oncol, 2014;25(7):1328-33, 4. Price KJ, et al, ACS Chem Neurosci, 2016 Dec 21;7(12):1641-1646, 5. Hesketh PJ, et al, Ann Oncol, 2014 Jul;25(7):1340-1346, 6. Gralla BJ, et al, 2014 pivotal trial as reference.
³ Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®, Регистрационный номер: ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022), Торговое наименование: Акинзео®, Международное непатентованное наименование (МНН): Нетупитант + палонсетрон. Лекарственная форма: Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. Фармакотерапевтическая группа: Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT₃) антагонист. Код АТХ: A04AA05. Показания к применению: Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии. Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность. С осторожностью: у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания: Планирование беременности. Женщинам, планирующим беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®, Беременность. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяется ли палонсетрон или нетупитант в грудное молоко. Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. Способ применения и дозы: Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50 %. Пациенты пожилого возраста. Корректируемые дозы для пациентов пожилого возраста не требуются. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. Дети. Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео® у детей не установлены. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. Пациенты с нарушением функции печени. Корректируемые дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуются. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. Пациенты с нарушением функции почек. Корректируемые дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуются. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. Побочные эффекты: Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео® — головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активно-контролируемых исследованиях у 1169 онкобольных, получавших по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. Инфекции и инвазии. Редко: грипп. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз. Редко: лейкопения, лейкоцитоз. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Нечасто: снижение аппетита; редко: гипонатриемия. Нарушения зрения. Нечасто: острый птоз, смена настроения, нарушение сна. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гипестезия. Нарушения со стороны органов чувств. Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Нечасто: атриоventрикулярная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: атриоventрикулярная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. Со стороны органов кроветворения. Нечасто: гипертония; редко: гипотония. Нарушения со стороны дыхательной системы. Нечасто: икота. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Нечасто: алоpecia, крапивница. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Редко: боль в спине, общие нарушения. Часто: усталость; нечасто: астеня; редко: жар, боль в груди, изменение вкусоощущения. Случаи из исследований. Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлиненный интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST-T в ЭКГ, повышение уровня тропонина. Передозировка. Специальная информация о передозировке препаратом Акинзео® при терапии нет. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палонсетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективной. В случае высокого объема распределения нетупитанта и палонсетрона диализ может быть неэффективен. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Запор. Так как палонсетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с предрасположенностью к запорам, следует наблюдать после приема. Серотониновый синдром. Сообщалось о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-HT₃ антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИЗНС). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. Синдром удлиненного интервала QT. В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палонсетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT₃, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с селективными средствами, которые удлиняют интервал QT для пациентов, у которых диагностирована, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг, OOO «Берлин-Хеми/А.Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинг Хельсика СА, Швейцария.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хельсика СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения.
 RU-AKY-06-2023-v01-ripnt. Дата одобрения: 12.05.2023.
 OOO «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

«А» и «Б» в поддерживающей терапии

Мероприятия XII съезда онкологов России к 95-летию Н.Н. Трапезникова отличали современный формат и чрезвычайная актуальность обсуждаемых тем.

Гузель Рафаиловна АБУЗАРОВА

Д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, Москва

Инесса Борисовна КОНОНЕНКО

К.м.н., НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, Москва

Георгий Андреевич НОВИКОВ,

Д.м.н., профессор МГМСУ им. А.И. Евдокимова, председатель правления Российской ассоциации паллиативной медицины, Москва

Татьяна Юрьевна СЕМИГЛАЗОВА

Д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Антон Владимирович СНЕГОВОЙ

Д.м.н., НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, Москва

Николай Игоревич СТУКЛОВ

Д.м.н., профессор МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва

Большой интерес слушателей вызвала панельная дискуссия «А и Б в поддерживающей терапии». В ходе заседания эксперты подняли крайне важные вопросы сопроводительной терапии, от решения которых зависит возможность проведения адекватного противоопухолевого лечения, а также обеспечение оптимального качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Предваряя дискуссию, Т.Ю. Семиглазова пояснила название мероприятия. На повестке дня у онкологов сегодня стоит обеспечение пациентов эффективной противоопухолевой терапией при сохранении качества жизни. Однако возможности практикующих врачей зачастую ограничены соматическим статусом больных, который ухудшают анемия и боль. Грамотная борьба с этими состояниями значительно расширяет возможности онколога — подобно тому, как первые буквы — «А» и «Б» — открывают путь ко всему алфавиту.

«А» — АНЕМИЯ

Обсуждение началось с вопроса о влиянии переливания крови и/или ее компонентов при анемии, обусловленной опухолевым процессом, на выживаемость: зависит ли оно от локализации опухоли, стадии, метода лечения — оперативного, химиотерапии (ХТ), лучевой терапии? Гемотрансфузия позволяет быстро повысить уровень гемоглобина и гематокрита до нормальных значений и не требует больших материальных затрат. Однако, кроме широко известного недостатков (краткосрочность эффекта, риск трансфузионных реакций и инфицирования гемоконтактными инфекциями), гемотрансфузии оказывают негативное влияние на выживаемость и прогноз у онкологических пациентов. Отрицательное влияние гемотрансфузий на выживаемость и метастазирование опухоли продемонстрировано у пациентов с колоректальным раком, раком пищевода, желудка, яичников, шейки матки, гепатоцеллюлярным раком, саркомами мягких тканей. Участники дискуссии указали на системную недооценку этих фактов.

А.В. Снеговой: «Крупные исследования показывают отрицательное влияние гемотрансфузий не только на результаты выживаемости, но и на частоту локорегиональных и отдаленных рецидивов. Химиотерапевты недооценивают тот факт, что польза данного метода очевидна, только когда требуется незамедлительный заместительный эффект,

т.е. при острой кровопотере или при угрожающей жизни анемии с уровнем гемоглобина менее 7–8 г/дл». Анемия ухудшает выживаемость, результаты терапии и отдаленные результаты у пациентов со ЗНО различных локализаций. Опухолевая клетка в условиях дефицита кислорода, с одной стороны, может изменить свои метаболические пути, а с другой — активировать ряд компенсаторных механизмов и в итоге стать нечувствительной к терапии. Так, в одном из исследований анемия до начала неоадьювантной ХТ снижала частоту достижения полной патоморфологической регрессии опухоли (pCR) в 2 раза и ухудшала показатель общей выживаемости (ОВ) у больных раком молочной железы. Кроме того, при анемии меняется соотношение популяций иммунокомпетентных клеток, что может влиять на эффективность противоопухолевого иммунитета.

А.В. Снеговой: «Получив заключение об отсутствии полного патоморфологического ответа, мы должны задуматься: контролировали ли мы должным образом анемию у данного пациента при попытках выполнить необходимый объем противоопухолевого лечения?»

Т.Ю. Семиглазова: «Мы лечим не просто опухоль, а пациента и должны учитывать основные показатели его состояния, способ-

ные в 2 раза выше по сравнению с больными с анемией, также значительно выше оказалась медиана ОВ.

И.Б. Кононенко подняла вопрос о мониторинге гематологических показателей — маркеров развития и предикторов прогрессирования опухоли. В целом, железодефицитную анемию (ЖДА) можно рассматривать как фактор риска развития опухолевого процесса. Так, было показано, что у пациентов с ЖДА повышен общий риск развития ЗНО, в т.ч. рака поджелудочной железы, почек, печени и мочевого пузыря. Ферритин известен как неспецифический маркер воспаления, отражающий переход железа из крови в депо.

Н.И. Стуклов: «Гематологические показатели отражают системное воздействие опухоли на организм. По нашим данным, ЗНО находится на втором месте среди причин развития ЖДА после неопухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По уровню ферритина можно судить о степени воздействия опухоли на организм на распространенных стадиях, но в дебюте ЗНО ферритин не отражает наличие опухоли — здесь более значимым показателем является анемия.

Основа заместительной терапии при ЖДА — применение препаратов железа. Один из мар-

<p>БОЛЬ 45–74 мм по ВАШ ➔</p> <p>Соматическая: кожа, мягкие ткани, кости, лимфатические узлы и др.</p> <p>Висцеральная: перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, стенок полых органов, сдавление органов средостения и др.</p>	<p>ПЕРВАЯ ЛИНИЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> Трамадола гидрохлорид до 400 мг/сут ± адьюванты Тафалгин 4 мг п/к 2–3 раза в день 	<p>ВТОРАЯ ЛИНИЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> Морфин внутрь до 30 мг/сут Оксикодон (табл. пролонг. действия с налоксоном) до 20 мг/сут Фентанил ТТС 12,5–25 мкг/ч Тапентадол (табл. пролонг. действия) до 100 мг ± адьюванты
	<p>Адьювантные и симптоматические средства</p> <ul style="list-style-type: none"> Неопиоидные анальгетики, НПВП Антиконвульсанты, антидепрессанты, анксиолитики Антигистаминные Местные анестетики Миорелаксанты центрального действия Спазмолитики Слабительные, противорвотные и др. 	

РИСУНОК 1. АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ХБС УМЕРЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

ные повлиять на нашу терапию, такие как анемия. Мы располагаем высокоэффективными противоопухолевыми инструментами: таргетной и иммунотерапией и т.д., но они не решают сами по себе всех проблем».

Н.И. Стуклов: «Показано достоверное влияние коррекции анемии на эффективность ХТ, в том числе в сочетании с лучевым лечением. Гипооксигенированные опухоли хуже поддаются лечению: уменьшается доставка препаратов, активность перекисного окисления, эффект от лекарственного и лучевого воздействия. Гипоксия стимулирует неоангиогенез опухоли, способствуя ее росту и метастазированию. Следствием глубокой гипоксии становится увеличение частоты спонтанных мутаций, т.е. опухолевая прогрессия, что приводит к торможению апоптоза и уменьшению чувствительности опухоли к цитостатической и лучевой терапии». Фактор анемии также существенно вмешивается в показатели эффективности лечения при проведении иммунотерапии: медиана времени до прогрессирования у пациентов с нормальной концентрацией гемоглобина (≥ 110 г/л) до лечения была более чем

керов абсолютного железодефицита — уровень ферритина более 100 нг/мл: при этом имеет смысл назначать препараты железа. При функциональной ЖДА (ферритин менее 100 нг/мл) препараты железа назначают в комбинации с эритропоэтинами (ЭПО).

Н.И. Стуклов: «Анемия у онкологических больных — типичная ЭПО-зависимая, т.е. связанная с нарушением эритропоэза. Есть лишь два инструмента воздействия на нее: при тяжелой анемии — гемотрансфузия, при умеренной — препараты ЭПО. Самый распространенный из них — эритропоэтин альфа, поскольку формула его молекулы позволяет назначать максимальные рациональные дозы ЭПО (12 000 МЕ 3 раза в неделю или 36 000 МЕ 1 раз в неделю). В нашей стране в этих уникальных дозировках представлен Эрالفон — рекомбинантный препарат α -эпоэтина, все циклы производства которого осуществляются в России. В шприце находится всего 0,3 мл раствора, сам шприц оснащен автоматической системой защиты иглы, что делает его использование удобным для пациента и безопасным для медперсонала».

РЕКОМЕНДАЦИИ RASSC И RUSSCO

Участники дискуссии признали недостаточными изменения в действующих практических рекомендациях по поддерживающей и сопроводительной терапии в онкологии. В частности, экспертов не устроил тот момент, что ЭПО рекомендовано получающим ХТ.

Н.И. Стуклов: «Любая стимуляция деления клетки на фоне ХТ приводит к еще большему поражению этой ткани. Например, назначение колониестимулирующего фактора во время ХТ может приводить к тяжелому агранулоцитозу. Онкологи не назначают ЭПО из опасений прогрессирования опухоли и прочих осложнений, но мы сегодня обсудили, что гемотрансфузии приводят к тому же результату. Так, может быть, дело не в ЭПО, а в самом опухолевом процессе?» Эксперты сошлись во мнении, что осложнения и прогрессирование опухоли связаны не с применением ЭПО, а с активацией гемостаза и низкой выявляемостью метастазов при рутинном обследовании и уже существующими метастазами на момент развития анемии. Именно поэтому, с учетом негативного влияния анемии на выживаемость и прогноз, применение ЭПО оправданно.

Н.И. Стуклов: «Эритропоэтины должны назначаться в значительно более широком диапазоне пациентам с анемией без высоких тромботических рисков (не госпитализированным, не находящимся на хирургическом лечении, не имеющим тромботических осложнений и сопутствующей патологии), а также больным с гемоглобином менее 100 г/л и высокими рисками тромботических осложнений (кроме показаний, указанных в инструкции), которым следует назначать антикоагулянтную профилактику (кроме пациентов с высоким риском кровотечений)».

А.В. Снеговой: «Если анемия ограничивает наши возможности по лечению ЗНО, ее нужно корректировать, чтобы не терять потенциал лечения. В рекомендациях стоило бы прописать назначение ЭПО на основании выгоды для пациента».

Г.А. Новиков: «Целесообразно закрепить в клинических рекомендациях позицию о преимущественном назначении ЭПО, нежели проведении гемотрансфузий, проработав доказательную базу».

«Б» — БОЛЬ

Боль в онкологии многолика, она может быть вызвана опухолью и осложнениями ЗНО, паранеопластическим синдромом и астенизацией, а также противоопухолевым лечением (ХТ, лучевой терапией, хирургическим вмешательством). Боль выступает в качестве основного симптома у 20–50 % больных ЗНО и более чем в 80 % случаев негативно влияет на качество жизни пациентов, а также на иммунитет и, соответственно, эффективность лечения.

Г.Р. Абузарова: «Независимо от причины развития боли при ЗНО, не она должна управлять пациентом, а пациент должен управлять болью. Для этого врачу необходимо выстроить грамотную стратегию анальгезии. Лестница обезболивания Всемирной организации здравоохранения с момента ее внедрения в 1986 году перестала быть строгим протоколом и сегодня служит скорее обучающим инструментом, который рекомендуется использовать с учетом достижений современной онкологии и смежных наук».

Основной класс препаратов при лечении умеренного и выраженного болевого синдрома у онкологических пациентов — опиоидные анальгетики. Однако их применение сопряжено с общеизвестными администра-

тивными и законодательными сложностями, вопросами медицинской и социальной безопасности. Очевидно, что болевой синдром при ЗНО требует разработки и внедрения новых средств для его купирования.

Г.Р. Абузарова: «За анальгезию отвечают μ -рецепторы центральной нервной системы (ЦНС) — воздействие на них соответствующими агонистами оказывает обезболивающий эффект. Активация μ 2-рецепторов приводит к угнетению дыхания, нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардия) и подавлению моторики кишечника. Идея разработки высокоизбирательных препаратов, влияющих только на μ 1-рецепторы, высказывалась давно. Еще в 1998 году один из основоположников учения о боли Майкл Ферранте сожалел об отсутствии препаратов, избирательно активирующих только рецепторы μ 1 без одновременного влияния на μ 2, но выражал надежду, что специфические агонисты μ 1-рецепторов будут синтезированы впоследствии. Это время настало благодаря успешному скринингу пептидов на предмет поиска высокоспецифичных агонистов μ 1-опиоидных рецепторов, который проводился в нашей стране с 2004 года. В результате в 2006 году выбор остановился на тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амиде, признанном наиболее перспективным тетрапептидом для дальнейших исследований и разработки лекарственного препарата Тафалгин». Молекула Тафалгина активирует антиноцицептивную систему путем инициации торможения в кальциевых каналах N-типа. Препарат нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на разных уровнях ЦНС, а также изменяет интенсивность восприятия боли, воз-

БОЛЬ 75–100 мм по ВАШ →

Соматическая: кожа, мягкие ткани, кости, лимфатические узлы и др.

Висцеральная: перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, стенок полых органов, сдавление органов средостения и др.

ОСНОВНАЯ ТЕРАПИЯ

- Морфин (таблетки, капсулы, раствор для приема внутрь) более 30 мг/сут
- Оксикодон (таблетки пролонгированного действия с налоксоном) 30–80 мг/сут
- Фентанил ТТС от 25 мкг/ч
- Бупренорфин ТТС от 52,5 мкг/ч
- Тапендол (таблетки пролонгированного действия) до 500 мг/сут ± адьюванты
- Тафалгин: оптимальный режим дозирования — 4 мг п/к 2–3 раза в день. Возможны разовая доза 7 мг и суточная — 42 мг

ТЕРАПИЯ ПРОРЫВОВ БОЛИ

- Морфин в форме с немедленным высвобождением (таблетки, раствор для приема внутрь)
- Морфин (раствор для инъекций 10 мг/мл в ампуле) подкожно или внутривенно
- Пропионилфенилэтоксипиперидин (таблетки защечные) или под язык ± адьюванты

Адьювантные и симптоматические средства см. рис. 1

РИСУНОК 2. АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ХБС ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

действуя на высшие отделы головного мозга. Благодаря высокоизбирательному специфичному средству к μ 1-опиоидным рецепторам взаимодействие с δ -рецепторами у Тафалгина на 3 порядка ниже, чем с μ -опиоидными рецепторами, а с остальными рецепторами взаимодействие не определяется. Препарат не накапливается в организме и не нарушает естественного процесса десенсibilизации и восстановления рецепторов после активации, не вызывает развития толерантности к его обезболивающему действию при повторных введениях. За время изучения и применения Тафалгина накоплены данные, подтверждающие эффективность и безопасность препарата. Были проведены доклинические исследования с включением различных ла-

бораторных животных. Результаты клинических исследований I, II и III фазы позволили зарегистрировать препарат для применения в лечебной практике. Сейчас проводится пострегистрационное исследование.

Г.Р. Абузарова: «Исследования подтвердили, что Тафалгин позволяет снижать и удерживать болевой синдром у пациентов на уровне, совместимом с качественной жизнью, т.е. менее 3 баллов по числовой рейтинговой шкале (NRS). Тафалгин контролировал болевые ощущения (БО) так же хорошо, как и морфин, выраженность БО между соответствующими группами пациентов не различалась при более низкой частоте развития нежелательных явлений (НЯ) на фоне применения Тафалгина. Получавшим Тафалгин

не потребовались ни увеличение дозы препарата, ни перевод на морфин, т.к. Тафалгин обеспечивал надлежащую степень обезболивания и хорошо переносился всеми больными. После прохождения этапа подбора дозы ни у одного пациента, получавшего Тафалгин, не было прорывной боли». Тафалгин может применяться для лечения выраженной и умеренной боли, в том числе при ЗНО, у пациентов с длительным прогнозом жизни. Его назначают, чтобы избежать физического и психологического привыкания и воздействия на трансформацию химиотерапевтических средств в печени и почках. Препарат может стать решением проблемы обезболивания при недостаточной эффективности и переносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), опиоидных анальгетиков, в том числе в трансдермальных системах доставки, а также у пациентов с оральной болью (мукозит, ЗНО ротоглотки и др.) при невозможности принимать пероральные анальгетики.

Г.Р. Абузарова: «В июле прошлого года Тафалгин был зарегистрирован и появился в аптеках. Поскольку препарат отнесен к фармакотерапевтической группе прочих анальгетиков и антипиретиков, отпускается он по обычному рецепту формы 107–1/у. Подкожный способ введения обеспечивает скорость наступления эффекта, возможность применения у пациентов, испытывающих сложности с пероральным приемом препаратов, с опухолями головы и шеи, после оперативных вмешательств на ЖКТ. Инвазивная форма в виде инъекций, как и необходимость хранения в холодильнике при температуре 2–8 °С, на практике не становятся проблемами для пациентов».

Окончание на с. 9 ▶

Тафалгин®

КЛЮЧ К ОБЕЗБОЛИВАНИЮ

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



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

Регистрационный номер АП-№(001039)-(P)-RU от 19.07.2022.

Торговое наименование: Тафалгин®.

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

Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения.

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

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

Противопоказания: гиперчувствительность к Тафалгину или к любому из вспомогательных веществ (натрия хлорид, маннитол, глицин, натрия ацетат тригидрат, уксусная кислота ледяная, вода для инъекций), острая интоксикация препаратами центрального действия: 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 назначалась, поэтому не рекомендуется применять препарат в таких дозах.

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

Особые указания и меры предосторожности при применении: с осторожностью: наличие или подозрение на паралич кишечника, бронхоспазм, 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, гипертонзия, одышка, запор, рвота, сухость во рту, тошнота, зуд, дискомфорт в конечностях, мышечная слабость, напряжение мышц, гипертермия, дискомфорт, ощущение жара, чувство дискомфорта в груди, белок в моче, повышение систолического артериального давления, повышение числа эозинофилов, снижение МНО, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), укорочение протромбинового времени.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные АУС и SpAax, 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 исключать, что пожилые пациенты могут быть более чувствительны к тафалгину, чем более молодые, поэтому пожилые пациенты должны находиться под наблюдением врача для выявления нежелательных реакций, в этом случае может потребоваться снижение дозы препарата Тафалгин.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

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 дозоимитирующей токсичности. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами: поскольку при применении препарата Тафалгин могут развиваться такие нежелательные реакции как головокружение, головная боль, сонливость, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.



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

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

СОБЩИТЬ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО В СЛУЖБУ ФАРМАКОНАДЗОРА ЗАО «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.

Что происходит с финансированием терапии онкологических больных в России?

◀ Окончание, начало на с. 3

просить из бюджета ФФОМС 240 млрд рублей, чтобы компенсировать рост цен на лекарства и медицинские изделия.

ПЕРЕТЯГИВАНИЕ КАНАТА

Желание федеральных чиновников призвать коллег на местах раскошелиться на онкологические препараты, снизив нагрузку на ТФОМС, понятно. Но регионам, по сути, дали свободу выбора — платить или нет за лекарства для онкологических пациентов, и на местах этой свободой пользуются по-разному. Сопоставимые по расходам на медицину Челябинская область и Республика Башкортостан (31 и 34,7 млрд рублей соответственно) попали в разные части рейтинга регионов по собственным затратам на приобретение онкологических препаратов в расчете на одного жителя (78 и 262 рубля). Пять регионов, где в 2021 году в наибольших объемах приобретались пять самых дорогих онкологических препаратов, потратили на эти цели минимум собственных средств, то есть закупки оплачивались в основном за счет бюджета ОМС. Наиболее существенная причина подобных перекосов заключается в том, что нормативная база и тарифная политика системы ОМС не предлагают инструментов, которые позволили бы региональным минздравам и ТФОМС договориться между собой и паритетно участвовать в обеспечении онкологических пациентов лекарствами.

«При лечении наших больных преимущественно применяются комбинированные схемы терапии,— поясняет заместитель генерального директора Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи (ЦЭККМП) Минздрава России Инна Александровна Железнякова,— однако действующее законодательство не предусматривает возможности оплаты одного случая оказания медпомощи одновременно из нескольких источников, ограничивая клиники в попытках распределить затраты на лечение конкретного пациента между ОМС и региональным бюджетом».

Единого мнения о том, как исправить ситуацию, в отрасли нет. И.А. Железнякова считает необходимым вывести часть таблетированных препаратов из системы ОМС, профинансировав их закупку из средств региональных бюджетов на льготное лекарственное обеспечение, а в стационаре оставить только инъекционные ЛС. Советник руководителя ЦЭККМП

МНЕНИЕ ИЗ РЕГИОНА

Вот как прокомментировал сложившуюся ситуацию Николай Викторович Кислов, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», главный внештатный специалист-онколог областного департамента здравоохранения и фармации:

— Обсуждаемая проблема касается абсолютно всех — и пациентов, и руководителей региональных департаментов здравоохранения. Прежде чем говорить о финансовых обязательствах ТФОМС и региональных правительств по обеспечению пациентов противоопухолевыми препаратами, следует отметить, что у льготного лекарственного обеспечения есть два источника средств. Это так называемая федеральная льгота, на которую имеют право только пациенты с социальными льготами (инвалиды, ветераны и пр.), и льгота региональная за счет средств субъекта РФ, на которую имеют право все жители региона, даже со временной регистрацией по месту пребывания.

Норматив финансирования имеется только у федеральной льготы, он зависит от количества пациентов, например, с инвалидностью и не отказавшихся от социального пакета. Но получающаяся в итоге сумма так мала, что я бы не стал даже принимать ее во внимание. Финансирование региональной льготы зависит только от возможностей субъекта и не регулируется никакими нормативами, поэтому претензии к региону по поводу уменьшения объема выделяемых средств могут предъявляться только на словах.

Эта проблема затрагивает и лечащих врачей, и пациентов. В статье много внимания уделяется распределению ответственности между регионом и ТФОМС по обеспечению больных противоопухолевой терапией. Но не сказано, в соответствии с чем, на каком основании необходимо это делать. Пациенты должны получать лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. А главная проблема, которая в данной публикации не затронута, заключается в том, что совокупный объем средств всех источников финансирования, в том числе и образующихся за счет федерально-

го проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», покрывает имеющиеся потребности примерно на четверть, если не меньше. В условиях значительного дефицита выделяемых средств рассуждать на тему «кто и что должен» не имеет смысла.

Минздрав обнаружил перекося в финансировании больше года назад, но проблема находится в том же состоянии и сегодня. Если не предпринимать никаких новых организационных мер, а продолжать делать то же самое — перекладывать ответственность друг на друга в давно сложившихся условиях дефицита финансов, вряд ли можно надеяться на какой-то иной, лучший результат. Если даже руководство нашего здравоохранения и принимает какие-то меры для исправления ситуации, то результата не видно совсем.

Чтобы попытаться решить проблему, необходимо четко понимать, почему она возникла. По моему мнению, основная причина заключается в значительном несоответствии клинических рекомендаций финансовым условиям их выполнения. Это приводит к нерациональному распределению имеющихся ресурсов. По совершенно субъективным причинам один пациент может пройти семь линий лекарственной терапии, а другой ни одной. Сложившаяся ситуация характеризуется полным освоением средств при отсутствии улучшения показателей по отрасли в целом, низкой удовлетворенностью пациентов, ведет к выгоранию специалистов, которые каждодневно вынуждены решать, «кого не лечить».

На вполне логичное предложение увеличения финансирования в соответствии с клиническими рекомендациями и статистикой заболеваемости по регионам гипотетически слышится ответ: «С деньгами и дурак сможет, ты без денег попробуй!»



Если же рассуждать серьезно, то в условиях недостаточности ресурсов необходимо законодательное закрепление применения клинических рекомендаций с учетом оценки эффективности технологий здравоохранения для популяции, а не для отдельного пациента. А также введение так называемого порога готовности платить, исходя из имеющихся средств, что позволит обеспечить применение наиболее эффективных базовых технологий противоопухолевого лечения для всех пациентов и улучшить онкологическую статистику по отрасли в целом. В таких условиях внесение новых методов лечения в клинические рекомендации необходимо осуществлять только при наличии финансовых возможностей применения их у всех пациентов на основании статистических данных. Для внедрения этого подхода совершенно необходим диалог общества и государства на тему невозможности обеспечения всех больных всеми современными технологиями по объективным причинам.

В статье приводились данные о транше федерального бюджета на реализацию проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» — 140 млрд рублей в год. Что тут сказать? Транш как был недостаточным, так и остается. Он не может обеспечить исполнение клинических рекомендаций для всех пациентов. Что касается увеличения в 2023 году ставки на взносы регионов в ОМС за неработающее население с 750 до 900 млрд рублей, последствия такого решения правительства наши пациенты уже ощутили на себе. По сравнению с 2022 годом объем средств льготного лекарственного обеспечения заметно сократился, что в условиях отсутствия значимого увеличения бюджета ОМС означает сокращение возможностей лекарственной терапии наших пациентов.

” Доля регионального и федерального бюджетов в финансировании медпомощи (не только в онкологическом сегменте и не из-за старта федерального онкопроекта) сокращается год за годом за счет средств системы ОМС

Мария Владимировна Авксентьева встретила предложение коллеги скептически, заметив, что регионы «просто не выдержат такого бремени». В ЦЭККМП предлагают разработать комбинированные тарифы для оплаты схем лечения препаратами, закупка которых финансируется из разных источников, чтобы упростить участие регионов в снабжении пациентов лекарствами. Эксперты Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России предлагают вывести все препараты для приема внутрь и подкожного введения из дневных стациона-

ров в амбулаторный сегмент ОМС, что позволит страховой системе экономить 13,5 млрд рублей в год. Представители Свердловского ТФОМС считают необходимым поделить зоны ответственности сторон по конкретным МНН и формам выпуска препаратов. Пока идут дискуссии, нелегитимное смещение денежных потоков оборачивается штрафами для клиник. В начале 2022 года федеральный ФФОМС рекомендовал своим территориальным подразделениям и страховым медицинским компаниям ужесточить контроль за корректным использованием источников

финансирования химиотерапии. Произошло это после выявления в трех регионах случаев применения в онкодиспансерах препаратов, которые должны были приобретаться по ПП № 890, то есть входящих в номенклатуру региональной льготы.

Первый шаг к урегулированию ситуации Минздрав сделал год назад, введя КСГ для лечения онкологических заболеваний без специальной противоопухолевой терапии с одновременным использованием препаратов,купаемых благотворительными фондами и через программы льготного лекарственного обеспечения. Однако авторы публикации в *Vademecum* считают, что косметический ремонт нормативной базы тут не поможет: необходима системная перестройка. Бюджет ФФОМС, за счет которого на местах хотели бы полностью финансировать расходы на химиотерапию, в 2023 году снова увеличили на 270 млрд рублей, а из федерального бюд-

жета, как и год назад, выделили 140 млрд рублей на реализацию проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Но по факту регионы должны вернуть все эти деньги в ФФОМС, добавив еще 10 млрд рублей. Потому что на самом деле средств на льготное лекарственное обеспечение у регионов стало меньше на 150 млрд рублей после повышения правительством в 2023 году ставки на взносы ОМС за неработающее население с 750 до 900 млрд, которые субъекты РФ обязаны ежегодно перечислять ФФОМС. В перспективе эта цифра возрастет до 1 триллиона рублей, перекрыв почти вдвое ежегодные вливания из федеральной программы (140 млрд): 250 млрд рублей в год регионам нужно будет вернуть в ФФОМС!

Александр Рылов, к.м.н.

https://vademecum.ru/article/eto_nam_ne_po_zumab_pochemu_regiony_ne_mogut_ili_ne_khotyat_tratit_svoi_dengi_na_khimioterapiyu/

Запущенный рак яичников: излечивается каждая пятая пациентка

В конце прошлого года в журнале «Гинекологическая онкология» (Gynecological Oncology), который издается в Нидерландах местным Обществом онкогинекологов, была опубликована статья под названием «Сколько пациенток с раком яичников III стадии потенциально излечиваются после внутрибрюшинной химиотерапии?»

ШАНСЫ НА ИСЦЕЛЕНИЕ

Авторы проанализировали отдаленные (в горизонте 10 лет и более) результаты лечения больных раком яичников (РЯ) III стадии, которым проводилась внутрибрюшинная и внутривенная химиотерапия в рамках рандомизированных клинических исследований NRG/GOG.

Целью работы было ответить на часто задаваемый и самими онкологами, и их пациентками вопрос: с какой вероятностью при подобном диагнозе можно рассчитывать на излечение, под которым понимается полный ответ на терапию и отсутствие рецидивов в будущем?

«В исследование были включены в общей сложности 1174 женщины, таким образом, была рандомизирована очень большая популяция пациенток, — рассказывает рецензент данной статьи, доктор медицинских наук Мори Маркман, возглавляющий департамент медицины и науки Американского центра лечения рака в Филадельфии (США). — Ис-



следование показало, что спустя 10 лет после завершения терапии были живы 26 % пациенток с запущенным раком яичников. Но важнейший вопрос, интересовавший исследователей, заключался в следующем: сколько таких женщин через 10 лет после окончания лечения оставались не только живы, но и здоровы в онкологическом плане, то есть не имели признаков рецидивирования РЯ? Таких счастливиц оказалось 18 %.

На основании этих данных, полученных в результате анализа достаточно обширной выборки, превысившей тысячу пациенток, можно сделать вывод о том, что примерно каждая пятая больная запущенным раком яичников, пройдя через оптимальную операцию и химиотерапию на основе платины, проживает по меньшей мере 10 лет без признаков злокачественного новообразования, то есть фактически излечивается от него.

Заметьте, что эти результаты были получены при анализе историй болезни пациенток, лечившихся от РЯ до появления в распоряжении онкологов современных эффективных таргетных и иммуноонкологических препаратов (таких как ингибиторы PARP или тот же бевацизумаб), которые сейчас широко используются в клинической практике. Будем надеяться, что на фоне применения данных препаратов шансы на безрецидивную выживаемость в течение 10 лет у пациенток с запущенным раком яичников возрастут в гораздо большей степени».

С высоты своего более чем двадцатилетнего стажа работы в онкологической гинекологии Мори Маркман оценивает наблюдение о двадцатипроцентной безрецидивной выживаемости больных запущенным РЯ в течение 10 лет как крайне важное и советует приводить эти данные при обсуждении с соответствующими пациентками вероятности того, что болезнь надлежащим образом ответит на лечение и больше не вернется. А они наверняка об этом спросят.

Иван Белокрылов, н.с.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

«А» и «Б» в поддерживающей терапии

◀ Окончание, начало на с. 6

Г.А. Новиков: «Оплачивать Тафалгин можно через систему обязательного медицинского страхования (ОМС), если препарат назначается решением врачебной комиссии». Тафалгин в дозе 4 мг может применяться подкожно 2–3 раза в сутки у пациентов с выраженным болевым синдромом (в том числе получающих противоопухолевое лечение), которым требуется избежать риска эйфорического действия, привыкания и др.

В завершение дискуссии участники актуализировали ключевые сообщения мероприятия.

А.В. Снеговой: «Анемия — важный предиктивный биомаркер при солидных новообразованиях. Ее коррекция — существенный фактор возможности лечения и сохранения качества жизни пациентов».

Н.И. Стулков: «Решение проблем сопроводительной терапии откроет огромные перспективы в онкологии. Считаю необходимым создать рабочую группу по внесению изменений в соответствующие клинические рекомендации».

Г.Р. Абузарова: «Мы должны работать так, чтобы не боль управляла пациентом, а пациент болью».

Г.А. Новиков: «Мы получили новые инструменты для оптимизации сопутствующей терапии в онкологии. Сейчас нужно детализировать некоторые аспекты их применения и правильно позиционировать на всех этапах оказания помощи пациентам».

Препарат может применяться:

- для лечения выраженной и умеренной боли, в том числе при ЗНО, у пациентов с длительным прогнозом жизни;
- во избежание физического и психологического привыкания;
- во избежание воздействия на трансформацию химиотерапевтических препаратов в печени и почках;
- при неэффективности и непереносимости НПВС, когда недостаточно 300 мг/сут кетопрофена, 40 мг/сут (таблетки) и 60–90 мг (парентерально) кеторолака, 400 мг/сут трамадола;
- при орофациальной боли (мукозит, ЗНО ротоглотки и др.) у пациентов, которые не могут принимать пероральные анальгетики;
- когда трансдермальная терапевтическая система (ТТС) фентанила недостаточно эффективна (кахекия, гипертермия, гипергидроз, аллергия на ТТС, синдром гиперкортицизма, у пациентов преклонного возраста, когда диффузия через кожу из ТТС затруднена);
- при плохой переносимости опиоидных анальгетиков.

И.Б. Кононенко: «Без решения вопросов поддерживающей терапии вылечить онкологического пациента просто невозможно».

Т.Ю. Семиглазова: «Только рассматривая состояние пациента в комплексе, мы можем назначить правильное лечение. Очень важно, что расширение нашего арсенала происходит благодаря отечественным препаратам».

Екатерина Демьяновская, к.м.н.

Список литературы находится в редакции

РООУ
Российское общество онкологов

Москва

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ

28.09 — 29.09.2023

Приглашаем Вас принять участие в XVIII Международном Конгрессе Российского общества онкоурологов

подробная информация на сайте www.roou.ru

AZIMUT Сити Отель Олимпик
г. Москва, Олимпийский пр-т, 18/1

Формат проведения: очный

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ: Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я., Карякин О.Б., Камолов Б.Ш.

Реклама

Метастатическая BRAF-положительная меланома кожи: когда таргетная, а когда иммунотерапия?

Таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK, а также использование моноклональных антител против рецепторов PD1 и CTLA4, представляющих систему иммунологических контрольных точек (ИКТ), существенно изменили перспективы больных с BRAF-положительной метастатической меланомой кожи (ММК).

Даниил Львович СТРОЯКОВСКИЙ

К.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения Москвы



Алексей Николаевич ЮРЧЕНКОВ

Онколог отделения химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения Москвы



ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ

Меланома кожи — не столь распространенное онкологическое заболевание, как рак легкого, молочной железы или желудка. Но, учитывая агрессивное течение и позднюю выявляемость данного злокачественного новообразования (ЗНО), а также возможные неблагоприятные перспективы для пациента, это важная проблема здравоохранения. Особое значение для диагностики ММК имеет своевременное молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление мутаций в гене *BRAF*. В России доля BRAF-позитивных ММК (III или IV стадии) достигает 60 %.

Начало XXI века ознаменовалось прорывом в лечении именно таких больных с мутацией в гене *BRAF*. Была разработана и успешно применяется таргетная терапия (ТТ) ингибиторами BRAF + MEK с достоверно благоприятным влиянием на общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). А с 2016 г. в России (и с 2011-го в мире, когда в США был зарегистрирован ипилимумаб) появился новый вид лечения данной категории больных — иммунотерапия, как в монорежиме (анти-PD-1 антителами), так и в виде комбинации «анти-PD-1 + анти-CTLA-4-антитела» (ниволумаб + ипилимумаб). В итоге современные клинические рекомендации предоставляют возможность выбора терапии метастатической/нерезектабельной меланомы для пациентов с мутацией в гене *BRAF*.

Однако четких указаний, какой вид терапии лучше использовать в первой линии, а какой для ее продолжения в случае прогрессирования заболевания, пока нет. С появлением выбора у онколога, который лечит пациента с ММК, возникает закономерный вопрос об оптимальной последовательности этих абсолютно разных по механизму действия режимов лечения. С одной стороны, определился профиль больных, получающих явный

выигрыш от назначения ТТ в первой линии. Это пациенты с неблагоприятным прогнозом, симптомные, с массивным опухолевым поражением на грани висцерального криза. Эффект от проводимого лечения нужен им здесь и сейчас, то есть пациенту необходимо назначить ту терапию, при которой противоопухолевый ответ будет достигнут с наибольшей вероятностью и наиболее высокой скоростью при минимальном риске прогрессирования заболевания. Здесь времени для реализации эффекта иммунотерапии у врача и пациента нет.

В таблице 1 приведено не прямое сравнение частоты достижения объективного ответа (ОО). Так, назначение ингибиторов BRAF + MEK ассоциируется с наиболее высокой вероятностью достижения общего ответа по сравнению с применением иммунотерапии, а также минимальным риском первичной резистентности: 6 % при ТТ против 25–38 % на фоне иммунотерапии. С другой стороны, таргетная терапия ингибиторами BRAF + MEK ассоциируется в сознании онкологов с краткосрочным характером эффекта. Зато от иммунотерапевтических методов мы ожидаем более долгосрочного действия. Но так ли это?

ПОГОВОРИМ О ПРОГНОЗЕ

При использовании двойной комбинированной иммунотерапии примерно у трети пациентов удается достичь плато выживаемости. В большинстве случаев это может расцениваться как излечение. А на фоне монотерапии только четверть больных достигают подобного эффекта. Аналогичную картину плато можно наблюдать и на графиках ОВ при использовании комбинации дабрафениба и траметиниба: доля пациентов, оставшихся в живых к четвертому и пятому годам наблюдения, сопоставима, что свидетельствует об эффективном и длительном контроле над заболеванием. Установлено, что более трети пациентов преодолевают пятилетний рубеж с момента рандомизации в исследованиях комбинированной ТТ.

Итак, для пациентов с неблагоприятным прогнозом ситуация с выбором терапии ясна. Но с чего начинать лечение пациентов, у которых получение максимально быстрого ответа на лечение не является основной целью терапии? Ведь, как отмечалось выше, в группе пациентов благоприятного прогноза отлично работают ТТ и иммунотерапия. При анализе данных клинических исследований комбинации таргетных препаратов определенным интересом представляет группа

пациентов благоприятного прогноза. Его критерии — нормальный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), менее трех очагов поражения в органах, достижение полного ответа на лечение. Так, в исследовании COMBI-d/v в группе пациентов благоприятного прогноза пятилетняя ОВ составила 55 % по сравнению с 34 % в общей популяции, а ВБП достигла 31 %. 75 из 106 пациентов с полным ответом на терапию перешагнули пятилетний рубеж.

Мутации гена *BRAF*, связанные с развитием ЗНО, почти всегда являются приобретенными. В отличие от мутаций гена *BRCA*, которым в последние годы уделяется много внимания, мутации *BRAF* не наследуются. Они присутствуют только в клетках опухоли, а не во всех клетках организма. Существует более 30 различных типов мутаций, которые могут возникать в гене *BRAF*. При меланоме более 90 % «поломок» в этом гене составляют мутации *BRAF V600E* и *BRAF V600K*. Причем мутации *BRAF V600E* на сегодняшний день считаются наиболее распространенными.

С ЧЕГО НАЧАТЬ ЛЕЧЕНИЕ

В 2021 г. на пленарной секции ASCO были представлены результаты промежуточного анализа исследования DREAMseq, призванного ответить на вопрос об оптимальной последовательности лечения. DREAMseq — исследование III фазы, в которое планировалось включить 300 пациентов (на данный момент проанализированы данные 265 больных) с метастатической BRAF-положительной меланомой кожи. Участников исследования рандомизировали на две группы. Первая получала таргетную терапию ингибиторами BRAF + MEK (дабрафениб + траметиниб), вторая — комбинированную иммунотерапию (ниволумаб + ипилимумаб). При прогрессировании заболевания допускался кроссовер. Первичной конечной точкой была оценка двухлетней ОВ, вторичными — ВБП, трехлетняя ОВ, частота объективного ответа (ЧОО).

По итогам оценки первичной конечной точки выявлено преимущество комбинированной иммунотерапии перед комбинированной ТТ при назначении в качестве опции первой линии по показателю двухлетней ОВ — 72 % против 52 % ($p = 0,0095$). Однако при анализе ОВ в первые 10 месяцев лечения обращает на себя внимание перекрест кривых выживаемости в исследуемых когортах. Практически 20 % пациентов, начавших лечение с комбинации ниволумаба и ипилимумаба, умерли в первые 10 месяцев. При этом медиана

длительности лечения умерших составила менее шести недель (летальный исход имел место после первого-второго курса).

К сожалению, на данный момент нет четких критериев, согласно которым можно выделить такую подгруппу пациентов. Вероятно, это больные неблагоприятного прогноза с большой опухолевой нагрузкой, требующие незамедлительного ответа на терапию.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ «СЭНДВИЧ»

Интересным представляется также дизайн исследования II фазы SECOMBIT. Его участники были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие ингибиторы BRAF + MEK до прогрессирования заболевания с возможностью последующего переключения на режим комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом. Во вторую — получавшие комбинированную иммунотерапию до прогрессирования заболевания с последующим переключением на ингибиторы BRAF + MEK. Участникам третьей группы назначалось лечение по типу «сэндвича», при котором пациенты принимали в течение 8 недель ингибиторы BRAF + MEK с последующим переключением (не дожидаясь прогрессирования заболевания) на комбинированную иммунотерапию и возвратом к ТТ при прогрессировании ЗНО. Первичной конечной точкой данного исследования была оценка ОВ.

Согласно полученным результатам, последовательность «сэндвич» выглядит наиболее перспективной, поскольку позволяет избежать фатального перекреста кривых выживаемости, как это было продемонстрировано в исследовании DREAMseq. Однако различия на старте терапии не трансформируются в различия ОВ и ВБП в отдаленной перспективе. Таким образом, при выраженных симптомах болезни подход, определяющий начало с ТТ с последующим переключением на комбинированную иммунотерапию, может быть оправдан и представляется весьма перспективным. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования и наблюдения в данном направлении.

Рассматривая эти исследования, мы сравнили два самых эффективных режима лечения BRAF-положительной ММК: комбинированную таргетную и комбинированную иммунотерапию. Но не стоит забывать, что комбинированная иммунотерапия — достаточно токсичный метод лечения (частота иммуноопосредованных нежелательных явлений достигает 59 %, а каждый третий пациент вынужден прекратить лечение). Кроме того, данный вид терапии весьма дорогостоящий, а значит, не всегда доступный.

ПРЕДИКТИВНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

В заключение необходимо отметить, что результаты недавно завершённых рандо-

ТАБЛИЦА 1. Непрямое сравнение частоты достижения объективного ответа у пациентов с ММК

Показатель	Дабрафениб + траметиниб	Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб
Объективный ответ	68 %	58 %	45 %	41 %
Полный ответ	19 %	22 %	19 %	16 %
Частичный ответ	49 %	36 %	26 %	25 %
Стабилизация заболевания	23 %	12 %	9 %	24 %
Прогрессирование заболевания	6 %	24 %	38 %	25 %
Неизвестно	3 %	6 %	8 %	10 %

Окончание на с. 12 ▶

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ¹



Оницит[®]

палонсетрона гидрохлорид для инъекций
0,25 мг/5 мл

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ²**



Полный ответ в острой фазе у 81% пациентов^{3,*}



1 инъекция = 5 дней профилактики²



Рекомендован международными
и российскими клиническими протоколами⁴⁻⁷



Применяется у детей с 1 месяца¹

* Многоцентровое рандомизированное двойное слепое стратифицированное исследование III фазы (N = 570). Пациенты были рандомизированы для получения палонсетрона в дозе 0,25 мг или 0,75 мг либо ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно однократно за 30 мин до начала умеренно эметогенной химиотерапии. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рвотных эпизодов и потребности в применении резервных препаратов (полный ответ, ПО) в течение 24 часов после введения химиотерапии (острая фаза). Вторичные конечные точки включали эффективность во время отсроченной фазы (≤5 дней после химиотерапии) и общую переносимость. Полный ответ на однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг при умеренноэметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдался у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) – у 74,1% пациентов, совокупно в обеих фазах (0–120 ч) – у 69,3% пациентов².

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оницит[®] (ЛП-000716) (обновлено 12.07.2022). 2. Aapro M. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3(6) 1009–1020. 3. Gralla R. et al. Ann Oncol. 2003;14(10):1570–7. 4. Roila F. et al. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119–v133. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 V.1.4 last update July 2019. Available at: <http://www.mascc.org/>. 5. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol. 2017;35(28):3240–3261. Доступно по ссылке: www.asco.org/. 6. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Antiemesis V4.2020. Доступно по ссылке: www.nccn.org/. 7. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 566–575.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ОНИЦИТ[®]. Регистрационный номер: ЛП 000716 от 29.09.2011 (обновлено 12.07.2022). Торговое название препарата: Оницит[®]. Международное непатентованное название: палонсетрон (palonosetron). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых, при первичном и повторном курсах; профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет, при первичном и повторном курсах. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца. **СОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам: с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-HT₃-рецепторов; с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса; со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.** Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет: данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями (n = 280) после внутривенного введения однократной дозы палонсетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-∞}). После внутривенного введения однократной дозы палонсетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C_{max}) в конце 15-й минуты введения сильно варьировались во всех возрастных группах и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста. Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов по всем возрастным группам после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (л/кг). Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит[®] у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществляется гемодиализ. Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Исследования на животных не показывают прямого или опосредованного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие. Клинические исследования по применению палонсетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности. **Грудное вскармливание.** Поскольку нет данных о выделении палонсетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Препарат Оницит[®] вводится внутривенно в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто встречаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): головная боль – до 9%; головокружение, запор – до 5%. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, понижение артериального давления (АД), экстрасистолы, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные экстрасистолы, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство беспокойства, эйфория, гиперсомния; со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, гликозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, укачивание, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкальциемия, гипокальциемия, гипергликемия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма; нарушение электролитного баланса, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, носовое кровотечение; со стороны нервной системы: головокружение, дискинезия; со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакции в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловероятном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP206, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P450. **Метоклопрамид:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метоклопрамидом, который является ингибитором изофермента CYP206. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP206:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP206), и амиодароном, целекоксибом, хлорпромазином, циметидином, доксорубицином, флуоксетином, галоперидолом, пароксетином, хинидином, ранитидином, ритонавиром, сертралином и тербинафином (ингибиторы изофермента CYP206). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинергическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противоопухолевые препараты:** палонсетрон не снижает активность противоопухолевых препаратов (циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митомицин). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина повышает риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит[®] может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мкг выявлены два случая развития запора с копростазом, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследованных дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT₃, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадикардиями, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT₃ необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомagneмию. Были получены сообщения о серотониновом синдроме при применении антагонистов 5-HT₃ в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН)). Поэтому, рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотониновым синдромом. Препарат Оницит[®] не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполяризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЭКГ палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЭКГ в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. RU-Oni-02-2022-v01-print. Дата одобрения – октябрь 2022

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.

Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Метастатическая BRAF-положительная меланома кожи: когда таргетная, а когда иммунотерапия?

◀ Окончание, начало на с. 10

мизированных клинических исследований III фазы DREAMseq и II фазы SECOMBIT продемонстрировали возможные варианты оптимальной последовательности схем системной терапии у пациентов с BRAF-положительной ММК. В исследовании DREAMseq такие больные имели преимущество от назначения комбинированной иммунотерапии в первой линии. Однако не следует забывать, что примерно у 20 % участников этой группы на старте лечения имелся риск резистентности к иммунотерапии и быстрого прогрессирования заболевания.

Скорее всего, речь идет о когорте пациентов с большой опухолевой массой на грани висцерального криза. У таких больных нет достаточного времени для реализации иммунного ответа или присутствует первичная резистентность к иммунотерапии. При этом сценарий развития болезни не оставляет шансов на применение второй линии

терапии. В отношении данных пациентов в будущем может рассматриваться вопрос об иницировании таргетной терапии ингибиторами BRAF + MEK с последующим переключением на комбинированный режим иммунотерапии — по принципу когорты «сэндвич» в исследовании SECOMBIT.

Результаты поиска оптимальной последовательности между комбинированной таргетной и иммунотерапией в монорежиме представлены в итальянском ретроспективном анализе 2021 г. На фоне применения ТТ в первой линии, особенно в группе с благоприятным прогнозом, отмечалась статистически значимо лучшая ВБП, чем при использовании ИКТ в монорежиме, даже в пятилетней перспективе. Оптимальная последовательность лечения не всегда может быть универсальной для всех подгрупп пациентов в общей популяции. Требуются дополнительные данные для выбора индивидуальных подходов к лечению.

Благодаря полученным результатам наметился тренд в выборе оптимальной последовательности терапии, но необходимы дальнейшие исследования по поиску предиктивных биомаркеров для определения наиболее оптимального режима лечения для каждого пациента с МК.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Уже много лет в наше отделение химиотерапии Московской городской онкологической больницы № 62 каждую неделю поступают 1–2 пациента с BRAF-положительной ММК, а за год таких больных насчитывается несколько десятков. Поскольку всем им доступны те же таргетные и иммуноонкологические препараты, о которых говорилось выше, мы лечим их чаще всего по описанным нами алгоритмам. И, как правило, получаем результаты, близкие к тем, о которых сообщают зарубежные онкологи.

Больные с BRAF-положительной ММК делятся на две достаточно четкие и понятные группы. Примерно две трети от общего числа таких пациентов относятся к группе благоприятного прогноза без крайне агрессивного развития опухоли. Это чаще всего пожилые люди с малым объемом новообразования, нормальным уровнем ЛДГ и без метастатического поражения висцеральных органов. С чего ни начни лечение этих больных, результат будет хороший. Но на фоне иммунотерапии (ИТ) он выглядит лучше с точки зрения отдаленной выживаемости, поскольку у активированного иммунитета больше шансов подавить прогрессирование опухоли именно в долгосрочной перспективе. Для таких пациентов низкого риска целесообразно в первой линии выбирать не таргетные препараты (пока опухоль еще не начала под их воздействием становиться поликлональной), а иммуноонкологические — в частности, комбинации ниволумаба с ипилимумабом или пембролизумабом.

В группе же неблагоприятного прогноза мы находимся в сложном положении. Помочь таким пациентам в долговременной перспективе пока очень трудно. Здесь мы сталкиваемся с крайне агрессивным течением меланомы, обширным метастатическим поражением висцеральных органов (например, печени, костей, мозга и легких), высоким уровнем ЛДГ. Эти больные чаще молодого возраста, среди них больше женщин. Они редко дают полный ответ на иммунотерапию. Многие из них даже первично резистентны к такому лечению.

В первой линии здесь нужно выбирать комбинированную ТТ. Первоначальная чувствительность к ней больных неблаго-

приятного прогноза достаточно высока. Обычно мы быстро получаем здесь хороший ответ, однако так же быстро (уже через 6–9 месяцев) наступает и рефрактерность к ТТ. Поэтому для этой группы больных более предпочтительны следующие варианты лечения: либо уже на старте борьбы с опухолью назначить триплет — тройную комбинацию двух таргетных препаратов и анти-PD-1/PDL-1 антитело атезолизумаб (или пембролизумаб), либо достичь хорошего ответа на двухмесячной комбинированной ТТ, а когда у больного наступит улучшение, перейти на иммунотерапию двумя ингибиторами контрольных точек. Результат в отдаленной перспективе здесь будет несколько лучше, но отнюдь не блестящий. Поэтому говорить о серьезных успехах в терапии больных меланомой крайне агрессивного течения, где очень высокая поликлональность опухоли позволяет ей быстро ускользать от любого нашего воздействия, а не только от иммунной или таргетной терапии, пока не приходится. Сегодня нам очень не хватает маркеров, которые подсказали бы, с чего начинать и как лечить дальше таких пациентов, чтобы решить их главную проблему — невозможность добиться стойкой ремиссии.

Коллеги спросят: а почему бы не посмотреть уровень PD-L1-экспрессии? Действительно, чем выше у пациента с ММК и неблагоприятным прогнозом экспрессия PD-L1, тем больше шансов, что он ответит на иммунотерапию. Но это вовсе не означает, что пациентам с низкой или отсутствующей экспрессией такое лечение пользы не принесет. Часть из них дают на него неплохой ответ. Поэтому экспрессия PD-L1 — это некое вероятностное событие в плане выбора терапии, точным этот маркер не назовешь. Другие маркеры на сегодняшний день не показали своей рутинной клинической значимости. И пока на подходе к онкологической практике мы не видим ничего обнадеживающего. Однако надеемся, что надежные маркеры будут созданы и мы сможем их применять.

И мы все же ожидаем, что уже в обозримом, а не далеком будущем эффективность лечения обсуждаемой нами опухоли удастся повысить благодаря применению либо мощного блокатора неоангиогенеза ленватиниба, либо препаратов нового класса — моноклональных антител, конъюгированных с цитостатиками, иначе называемых таргетными цитостатиками. Думается, это самые перспективные на сегодня препараты для продолжения нашего наступления на BRAF-мутированную меланому наиболее агрессивного течения.

Александр Рылов, к.м.н.

Справочно-прикладное цифровое решение в сфере онкологии, современный инструмент в ежедневной работе врача. Доступная помощь в принятии правильных врачебных решений, алгоритм их формирования и оформления

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ONCOTODAY

Что включает ONCOTODAY?

- протоколы ведения пациентов;
- схемы лекарственной терапии;
- калькуляторы и шкалы;
- сопроводительная терапия;
- нежелательные явления;
- морфологическая и молекулярная диагностика;
- оценка ответа на лечение;
- правовые вопросы и комментарии;
- статистика и аналитика

Доступна также десктопная версия

Google Play | App Store

Реклама

Онкология Сегодня
№ 2–3 (53) 2023

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

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

Руководитель проекта:
Строковская О. А.
Выпускающий редактор:
Ковалева И. В.

Корректор: Бурд И. Г.
Дизайн и верстка: Крашенинникова С. С.

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.
petrenko@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 «Типографский комплекс «Девиз».
г. Санкт-Петербург, ул. Трехолева, д.2 лит БЕ
Тираж 5000 экз. Заказ № ДБ-2887.

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.