



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ДЕКАБРЬ 2020 № 6 (40)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

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

Дорогие коллеги, друзья!

Вот и заканчивается 2020-й — самый неожиданный и странный год на моей памяти. Даже не верится, что в начале года многие почти не обратили внимание на события в Китае. Помню, как старался предостеречь авторов ряда статей в газете от излишнего оптимизма в отношении опасности пандемии. Хотя подобных высказываний тогда хватало и от наших «теледокторов» из популярных передач, «Онкология сегодня» избежала этого позора. Но после короткого момента отрицания «не может быть, это очередной свиной грипп/заговор производителей масок» стало ясно, что все серьезно. За короткий срок наша жизнь претерпела большие изменения. В состоянии «новой нормальности» мы пребываем по сей день, скорбя о тех, кого потеряли, и тревожась за тех, кто продолжает находиться в зоне риска заражения с неизвестным исходом. Но, как и все потрясения, пандемия COVID-19 принесла не только беды. Она дала значимый толчок к поиску новых решений. Хочется пожелать, чтобы в 2021 году мы забрали все то новое и правильное, что принес 2020-й, а плохое оставили позади. И чтобы приобретения этого нелегкого года стали бы системными. Например, чтобы, войдя в новый год с вакциной от COVID-19, зарегистрированной по очень упрощенной схеме в связи «с крайней опасностью заболевания», унесшего жизни 55 000 россиян, регулирующие органы, наконец, перестали бы требовать от нас обосновывать с уровнем доказательности каждый анализ мочи при борьбе с заболеванием, уносящим каждый год 300 000 жизней. Чтобы, отказавшись в эпоху COVID от методов лечения и обследования, которые уже долго использовались по привычке, мы больше не возвращались к ним. В общем, с Наступающим вас, коллеги! Здоровья, удачи и разумных решений в Новом году и далее всегда!

ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Насколько пандемия COVID-19 изменила наш «онкологический» мир и сможем ли мы вернуться обратно?



Каждый из коллег наверняка задавался данным вопросом в течение 10 месяцев, прошедших с 11 марта, когда ВОЗ объявила пандемию коронавирусной инфекции. Подводя итоги уходящего года, стоит еще раз вернуться к данной теме, чтобы не только осознать масштабы произошедших перемен, но и суметь увидеть те положительные моменты, которые они в себе несут. Главный редактор нашей газеты Николай Владимирович Жуков сделал доклад под названием, вынесенным в заголовок статьи, на VI петербургском онкологическом форуме «Белые ночи–2020», а также неоднократно выступал с анализом сложившейся ситуации в профессиональной и научно-популярной прессе. С основными идеями этих ярких и нередко парадоксальных выступлений хотелось бы познакомить наших читателей.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ИТОГИ

Что принесла и что унесла пандемия из нашей жизни? Давайте попробуем ответить на этот вопрос, подводя итоги года. Кто, как не мы, врачи, знает ситуацию в отечественном здравоохранении изнутри? И именно поэтому надвигавшаяся угроза COVID-19 в наших реалиях выглядела (и продолжает выглядеть) более чем серьезно. Но, если анализировать первую волну инфекции (вторая еще в процессе, поэтому говорить пока слишком рано, единственное, что понятно, — она сильнее первой), нам все же удалось избежать страшных итальянского, испанского и американского сценариев, когда система здравоохранения просто

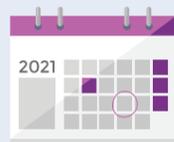
«ложится», будучи не в силах переварить одномоментный взрывной поток пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии. В период первой волны онкологическая служба продолжила работу и в достаточной степени приспособилась к происходящему, выработав механизмы «резистентности». Накопленный тогда опыт во многом помогает нам продолжать работу и сегодня. Хотя многие коллеги и пациенты переболели, к счастью, большинство из них выздоровело. Это, конечно, не делает потерю тех, кто не смог справиться с инфекцией, менее трагичной, и мы от лица редакции выражаем свои искренние и самые глубокие соболезнования родным,

друзьям наших коллег и пациентов, погибших от этой болезни.

Но, как бы парадоксально это ни звучало, COVID принес в нашу профессиональную жизнь не только тревогу, дополнительную работу и потери. Да, пандемия многое «унесла», но от части из унесенного нужно было бы и так давно отказаться — а мы не решались. Поэтому давайте поговорим про позитив, а именно: от каких тяжелых «чемоданов», которые трудно нести, но жалко бросить, возможно, позволит нам избавиться пандемия COVID-19? Сработает ли она в качестве бритвы Оккама или опять промахнется?

Начнем с вечного сияния чистого разума доказательной медицины. В нашем издании эта тема уже обсуждалась неоднократно: не слишком ли мы перебрали с формальной частью в ущерб смысловой? Не получается ли так, что, обращая самое пристальное внимание на число нулей после запятой в значении «р», мы все меньше смотрим на смысл исследований? COVID-19 добавил дров и огня в этот костер, лишней раз напомнив нам о том, что доказательная медицина — не цель, а инструмент для достижения цели. Не нужно молиться на вантуз и разводной ключ, их нужно

Окончание на с. 2 ▶



ОНКОЛОГИЯ· 2021 КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	МЕРОПРИЯТИЕ	ИСТОЧНИК
ЯНВАРЬ	15–16	Москва, Россия	Онлайн-конференция WEB-RUSSCO «Исследования, изменившие клиническую практику в 2020 году»
	28–29	Москва, Россия	Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»
АПРЕЛЬ	7–9	Москва, Россия	Внеочередной XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященный 25-летию АДИОР
ИЮНЬ	4–8	Чикаго, США	Конгресс ASCO-2021
	24–27	Санкт-Петербург, Россия	VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи–2021»
СЕНТЯБРЬ	17–21	Париж, Франция	Конгресс ESMO-2021
		Москва, Россия	IV Международный форум онкологии и радиологии
ОКТАБРЬ		Москва, Россия	XVI Международный конгресс Российского общества онкоурологов
НОЯБРЬ		Москва, Россия	XXV Российский онкологический конгресс

Насколько пандемия COVID-19 изменила наш «онкологический» мир и сможем ли мы вернуться обратно?

◀ Окончание, начало на с. 1

просто правильно использовать. Особенно в ситуации, когда в нашу стройную (хотя и не совсем) систему принятия решений внезапно встроился новый игрок, которого мы не можем игнорировать. Откуда брать доказательную базу, если ее нет? И как тогда лечить больных? Или вообще не лечить? Многие организации, воспринимаемые нами как маяки в мире онкологии, оказались в замешательстве, а зарубежные рекомендации выглядят невнятными и неоднозначными.

В качестве примера можно привести рекомендации ESMO относительно терапии высокого приоритета при метастатическом раке молочной железы (mPMЖ): «Решение о назначении ингибиторов CDK 4/6 должно приниматься на индивидуальной основе». Не добавляет ясности и по факту сводятся к совету из разряда «думайте сами, решайте сами» и рекомендации другой уважаемой онкологической организации: «Добавление ингибиторов CDK 4/6 к эндокринотерапии должно соответствовать текущим рекомендациям, локальной практике и доступности ресурсов. Риск, ассоциированный с нейтропенией, четко не определен, требует проведения исследований, требуется активный мониторинг симптомов инфекции для быстрой остановки лечения и возможного диагностического обследования на COVID-19. Добавление пероральных таргетных препаратов (CDK 4/6, mTOR, PI3CA ингибиторов) к эндокринотерапии может быть отложено в первой линии лечения или в ситуациях, когда моноэндокринотерапия дает (или предполагается, что может дать) аналогичный эффект».

Очевидно, что, пока появятся рекомендации привычного нам I-II уровня доказательности по лечению онкологических больных в эпоху COVID, уже придет новый COVID. И, увы, эта проблема — отставание заформализованной доказательной базы от реальной клинической практики — была и раньше. Да, у нас есть научно обоснованные рекомендации, которые «перекрывают» наиболее типичные ситуации. Но вместе с тем накоплен огромный и пока еще не формализованный объем клинически и научно значимых знаний и информации. Но, тем не менее, мы же как-то справляемся, принимая решения с уровнем доказательности IV! Если честно, грамотный и опытный онколог, способный принимать правильные индивидуальные решения, и есть тот самый вариант прецизионной онкологии, пока еще доступной в наше время.

«ЛАНЦЕТ» НЕ ОШИБАЕТСЯ?

И ведь проблема в том, что подобная жесткость регулирования и формализации доказательств является далеко не универсальной страховкой от ошибок. Чуть добавить «стресса» — и система не справляется, а иногда и дополнительного стресса не нужно. Давайте обратимся к медицинской научной «иконе стиля», недостижимой и почти идеальной, — журналу «Ланцет». «Это же опубликовано в *Lancet!*» — что еще можно сказать, чтобы избежать возражений и споров? Однако COVID-19 подбросил сомнений в идеальности даже этого, казалось бы, безупречного издания, равно как и всей существующей системы научных журналов с высоким рейтингом достоверности публикуемых данных.

Итак, появилась публикация в *Lancet*, которая выглядела как публикация в *Lancet*, читалась как публикация в *Lancet*. Речь идет о сравнительном анализе данных транснационального регистра в отношении эффективности противомаларийных препаратов — гидроксихлорохина и хлорохина — в качестве монотерапии пациентов с COVID-19, а также в комбинации с макролидами. В это трудно поверить, но, пройдя все этапы отбора и рецензирования в наиболее уважаемом медицинском журнале, статья оказалась полностью или частично сфальсифицированной. Во всяком случае, в ее достоверности усомнились более 140 ученых и врачей, как сообщает Medscape.

Что самое смешное (а точнее — печальное), гидроксихлорохин оказался действительно неэффективен (или малоэффективен) при COVID-19. Опубликованные в *The New England Journal of Medicine* результаты рандомизированного исследования эффективности этого препарата в постконтактной профилактике новой коронавирусной инфекции также не выявили особой разницы между ним и плацебо. В какие-то моменты эффективность плацебо даже была выше! Со вздохом облегчения ВОЗ наконец в середине года повторно (и окончательно) закрыла ветку исследования с гидроксихлорохином, и ее примеру последовали FDA, NICE и т.д.

В Москве, где шло свое исследование с гидроксихлорохином для профилактики заражения медработников, похоже, поступили так же, хотя аргументы, объясняющие прекращение исследования, и выглядят весьма странно. «Дорогие коллеги! — гласило информационное письмо, появившееся в сере-

не только противокоронавирусным). За гидроксихлорохин, конечно, никто драться не будет, а вот за брендированные препараты — очень даже! Ремдесивир, 20 мая зарегистрированный в упрощенном порядке FDA для экстренного использования у больных COVID-19 в США, уже через полгода — 20 ноября — объявлен ВОЗ аутсайдером в лечении госпитализированных пациентов с данным диагнозом независимо от тяжести заболевания, «так как в настоящее время нет доказательств того, что ремдесивир улучшает показатели выживаемости и другие результаты лечения этих пациентов». То же самое можно сказать и о фавипиравире, разработанном в Японии для лечения гриппа и зарегистрированном в России как препарат против коронавируса.

На каком же основании был сделан изначальный вывод об эффективности этих препаратов в борьбе с SARS-CoV-2? Снижение вирусной нагрузки, укорочение лихорадочного периода, некоторое улучшение состояния... А где статистика по сокращению смертности, где данные по снижению частоты осложнений? Похоже, что система доказательной медицины не прошла стресс-тест, наглядно проявивший застарелые проблемы, и требует серьезной коррекции. Нужно ли отказываться от доказательной медицины, рецензируемых журналов и клинических рекомендаций? Безусловно, нет! Но бюрократическую часть доказательной медицины необходимо разумно ограничивать, так как она сильно затрудняет исследовательскую деятельность, при этом не страхуя от ошибок и фальсификаций. Это необходимо делать еще и затем, чтобы не убить возможность принятия индивидуальных, но правильных решений.

ТАБЛИЦА. Сравнительный анализ скомпрометированных данных транснационального регистра

Смертность	
Контрольная группа	9,8 %
Гидроксихлорохин (HCQ)	18 %
HCQ + азитромицин	23,8 %
Желудочковые аритмии <i>de novo</i>	
Контрольная группа	0,3 %
Гидроксихлорохин (HCQ)	6,1 %
HCQ + азитромицин	8,1 %

дине июня на странице doc-covid.ru. — Рады сообщить вам, что пик эпидемии пройден, а вместе с ним пройден и основной этап профилактической программы. В настоящий момент медицинским работникам, контактирующим с COVID-патриентами, нецелесообразно начинать прием препарата гидроксихлорохин в профилактических целях...» Согласитесь, весьма странный аргумент, увязывающий опасность вируса SARS-CoV-2, требующую профилактики заражения медработников, которые контактируют с ним, с количеством больных в стране. А если уж принимать во внимание, что сейчас больных стало в разы больше, то почему же при такой аргументации не возобновить исследование? Боюсь, проблема здесь в другом — в трудности признать, что гипотеза оказалась несостоятельной, и опубликовать данные исследования, какими бы они ни были (главное, чтобы в отличие от публикации в *Lancet* они были бы настоящими).

КАК ВЫ ЛОДКУ НАЗОВЕТЕ...

...так она и поплывет. Это правило применимо в целом к новым препаратам (и, увы,

о котором говорилось выше, выглядело очень научно, оно было отозвано журналом прямо в день публикации. Если бы не жадность (и глупость) авторов, заставившая их включить в базу «малые» страны, где статистика может быть проверена, то все вопросы к статье так и остались бы *opinion-based* — основанными на частном мнении тех, кто их задавал. А вопросы были, и весьма серьезные! Вы только взгляните на таблицу. Почему очень безопасное при других (например, ревматических) нозологиях лекарство приводит к АБСОЛЮТНОМУ и необъяснимому увеличению смертности на 10–15 % у больных COVID-19? Мы не видели таких цифр даже при использовании своих, онкологических, препаратов, а уж их токсичность общеизвестна.

Похоже, что в эпоху COVID-19 ранее имевшаяся проблема подогнанных под желаемый результат статей просто обострилась. Увы, удивляться этому не приходится, учитывая, сколько таких статей (в том числе онкологических) «прековидной» эпохи спокойно лежат на сайтах престижных журналов. Вспомните, сколько раз вы поражались результатам исследований, не понимая, что происходит (почему получены такие данные — противоречащие другим исследованиям, реальной клинической практике и т.д.), но принимая их как истину: ведь это же опубликовано в журнале с громким научным именем!

ОТСЕЧЬ ВСЕ ЛИШНЕЕ

Таков рецепт рождения прекрасной статуи из мраморной глыбы. А что же еще плохого может отсечь COVID-19 от нашей медицинской действительности? Однозначно «отрезало» недоступность и элитарность выездных конференций. Виртуальные ASCO, AACR, «Белые ночи» теперь стали дешевле (или вообще бесплатными), демократичнее и удобнее (не нужно никуда ездить и бегать из зала в зал). Отсекло и пренебрежение к вебинарам, которые оказались великим уравнилителем в эпоху, когда нет очных конференций. Это касается и слушателей (я давно не видел таких полных залов), и выступающих (я давно не видел столько представителей регионов в вебинарах и активностях RUSSCO).

Произошло также вынужденное, но долгожданное «отрезание» ненужной агрессии в лечении больных: химиотерапия при метастатическом люминальном раке, активное обследование после завершения куративной терапии, не влияющее на исходы, но привычное — это и многое другое стало в период пандемии совсем неудобным, а значит, есть надежда, что не возродится и после ее окончания. Сам собой возник грандиозный социальный эксперимент, который мы никогда не решились бы провести сознательно, но, возможно, теперь он ответит на вопрос: а так ли нужны в действительности некоторые виды скрининга? Кстати, мы неоднократно поднимали его на страницах газеты.

Прояснилось также, что является самым дефицитным в РФ ресурсом в эпоху COVID-19. Вентиляторы? Хирургические койки и операционные? Доступ к кислороду? Пропофол и лекарства для седации? Врачи и медсестры! И очень хочется верить, что осознание этого сохранится и после окончания пандемии. Наш онкологический (и в целом медицинский) мир вряд ли останется прежним, но каким он станет, во многом зависит именно от нас.



Эрлеада

(апалутамид) таблетки, покр. плен. обол. 60 мг



РАННИЙ СТАРТ С ЭРЛЕАДЫ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РПЖ, ПОЗВОЛЯЯ:

ПАЦИЕНТАМ С мГЧРПЖ*:

- Одновременно отдалить прогрессирование более, чем в 2 раза и снизить риск смерти на 33%^{1**}
- Улучшить результаты терапии мКРРПЖ за счет снижения риска повторного прогрессирования и смерти на 34%¹

ПАЦИЕНТАМ С нмКРРПЖ*:

- Продлить жизнь более, чем на 6 лет⁵
- Жить без метастазов более 2 лет^{4***}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭРЛЕАДА.

Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению³

Регистрационный номер: ЛП-005797. **Торговое название препарата:** Эрлеада. **МНН:** апалутамид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиандроген. **Показания к применению:** лечение взрослых мужчин с нмКРРПЖ с высоким риском метастазов и мГЧРПЖ в комбинации с АДТ. **Противопоказания:** женщины детородного возраста, беременные женщины; повышенная чувствительность к действующему или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 л.; тяжелое нарушение функции почек и печени. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог или с судорогами в анамнезе, с риском падений и переломов; совместное применение с субстратами ферментов CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT), с субстратами транспортеров Р-гликопротеина (P-gp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органического аниона 1B1 (OATP1B1), с антикоагулянтами, метаболизируемым CYP2C9; у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 мес.; у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе или соответствующими ф-рами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT. **Способ применения и дозы:** 240 мг (4 таблетки по 60 мг), внутрь один раз в день. **Побочное действие:** Очень часто: утомляемость, кожная сыпь, гипертензия, приливы, артралгия, диарея, падения и снижение массы тела, переломы. Другие НР: гипотиреоз (часто), гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия (часто), дисгевзия (часто), судороги (нечасто), ИБС (часто), удлинение интервала QT (частота неизвестна), интерстициальное заболевание легких (частота неизвестна), зуд (часто), мышечный спазм (часто).

* по сравнению с АДТ, ** снижение риска прогрессирования и смерти на 52%, *** ВБМ АПА 40,5 мес vs ПБО 16,2 мес

1. Chi KN, et al. N.Engl J Med.2019;81(1):13-24. 2. Agarwal N, et al. Lancet oncol. 2019 Nov;20(11):1518-1530. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эрлеада, РУ ЛП-005797 посл. изм. от от 23.10.2020. 4. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2018;378:1408-18. 5. Small EJ. ASCO J Clin Oncol 38: 2020 (suppl); abstr 5516/Post#97)

АДТ – андроген-депривационная терапия, **РПЖ** – рак предстательной железы, **мГЧРПЖ** – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, **мКРРПЖ** – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, **нмКРРПЖ** – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, **ВБП2** – выживаемость без повторного прогрессирования, **ВБМ** – выживаемость без метастазирования, **АПА** – апалутамид, **ПБО** – плацебо

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

CP-197480 ОТ 14.12.2020

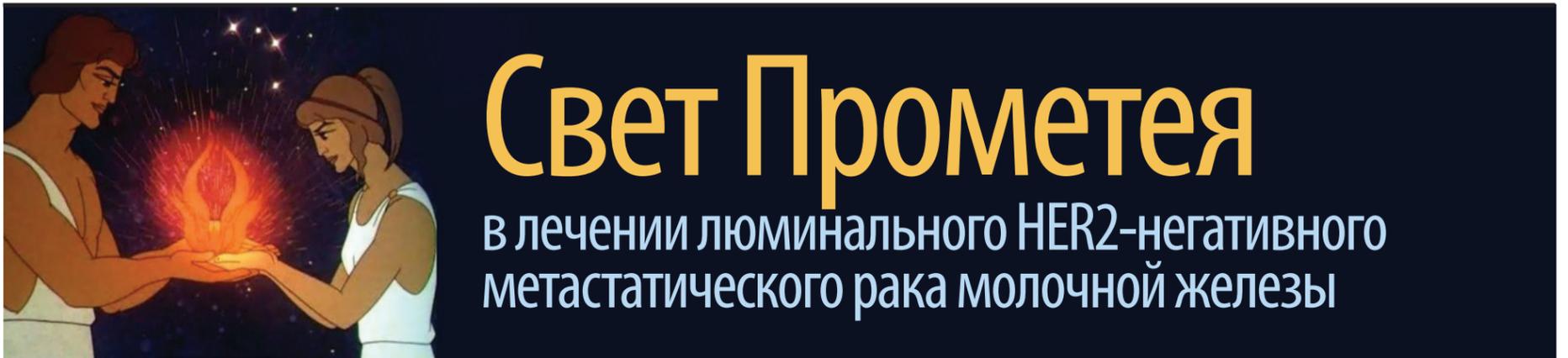
РЕКЛАМА

janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2
Тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58.



Свет Прометей

В лечении люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы

В структуре онкологической заболеваемости российских женщин рак молочной железы (РМЖ) вышел на лидирующую позицию еще в далеком 1985 году, и сейчас его доля составляет 21,1 %¹. Это ведущая причина смертности от онкологических заболеваний среди женского населения (16,4 %)². Современным возможностям лечения люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы (мРМЖ) и результатам общероссийского опроса онкологов ПРОМЕТЕЙ был посвящен сателлитный симпозиум, проведенный при поддержке компании Pfizer в рамках XXIV Российского онкологического конгресса в ноябре 2020 г.

ДОЛГО И КАЧЕСТВЕННО

Открыл заседание на виртуальной платформе главный редактор нашей газеты, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» МЗ РФ, д. м. н. Н.В. Жуков. Николай Владимирович отметил, что по мере развития онкологии как специальности появляются доказательства неадекватности ранее существовавших догм и устоявшихся теорий, возникают новые классы препаратов, позволяющие изменить подходы к терапии. Казалось бы, следом должны меняться и наши взгляды на соответствующую онкологическую патологию и методы ее лечения, но, увы, в реальной клинической практике мы часто не успеваем за научным прогрессом.

Николай Владимирович привел в пример пространственную ситуацию с агрессивным лечением люминального HER2-негативного мРМЖ, который необходимо признать хроническим заболеванием, протекающим с ремиссиями и ухудшениями, приводящим к смерти (если она не наступает раньше от других причин), но при адекватной терапии позволяющим больному вести долгую и полноценную жизнь. А значит, цель лечения заключается именно в увеличении продолжительности и качества жизни пациента. Более агрессивное лечение не должно считаться адекватным, даже если оно ведет к более частым, длительным и «глубоким» ремиссиям, но при этом не способствует продлению жизни, повышению ее качества и улучшению контроля над проявлениями заболевания.

Первой настоящей встряской для химиотерапевтов в области лечения люминального РМЖ стали результаты исследования PALOMA-1, обнародованные в 2012 году. Оказалось, что медиана выживаемости без прогрессирования при применении палбоциклиба в комбинации с летрозолом (26,1 мес)³ может быть больше, чем медиана общей выживаемости (ОВ), которую мы привыкли видеть при данном заболевании еще совсем недавно. Результаты рандомизированных исследований III фазы (PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3) подтвердили беспрецедентную магнитуду выигрыша в выживаемости без прогрессирования. Последние сомнения в выделяющейся среди других лечебных опций эффективности препаратов этого класса развеял 2019 год, в частности симпозиум ESO-ESMO-2019, на котором были выработаны клинические рекомендации ABC5 (Advanced Breast Cancer 5) и представленные данные о том, что все селективные ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK 4/6) действительно улучшают показатели ОВ при люминальном HER2-негативном мРМЖ. При этом выигрыш наблюдается при использовании в разных режимах у пациенток разных возрастных групп (в т.ч. в пременопаузе) и с различной чувствительностью к предше-

ствующей терапии. Сегодня парадигма лечения люминального HER2-негативного мРМЖ радикально изменилась. Ведь при наличии препаратов, улучшающих ОВ, неиспользование их в первой линии терапии может означать для некоторых больных не просто снижение шанса на достижение противоопухолевого эффекта, но и уменьшение продолжительности жизни. И это не может быть полностью исправлено у них присоединением данных препаратов на последующих этапах лечения.

Более агрессивное лечение не должно считаться адекватным, даже если оно ведет к более частым и длительным ремиссиям, но не способствует продлению жизни и повышению ее качества

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР

Чтобы прокомментировать результаты общероссийского опроса онкологов ПРОМЕТЕЙ, Николай Владимирович передал слово заведующей отделением химиотерапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, профессору кафедры онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», д.м.н. Е.В. Артамоновой. Елена Владимировна начала выступление с расшифровки названия опроса: «Выбор оптимальной терапии HR+ HER2- метастатического РМЖ: общероссийский анализ предпочтений врачей». Опрос проводили с 29 июня по 31 июля 2020 г. (собрано и обработано 78 анкет со всей России), чтобы узнать об ожиданиях, которые российские онкологи связывают с различными вариантами терапии, включая ингибиторы CDK 4/6, и выяснить: назначают ли врачи препараты данной группы, чем объясняют выбор либо отказ от их назначения, готовы ли пациентки принимать участие в выборе опции терапии⁴.

Как было сказано выше, эксперты рабочей группы по лечению мРМЖ в рамках международной конференции ABC5, которая состоялась в ноябре 2019 года, заключили, что комбинация ингибиторов CDK 4/6 и гормональной терапии является стандартом лечения при HR+ HER2- мРМЖ в рамках первой и второй линий, при первичной или вторичной гормонорезистентности, в сочетании с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом. При этом большинство экспертов ABC5 склонялись к назначению комбинации с ингибиторами CDK 4/6 в первой линии терапии⁵.

Опрос показал, что и большинство российских онкологов (78 %) уверены в максимальной пользе ингибиторов CDK 4/6 при назначении их в рамках первой линии терапии люминального HER2-негативного мРМЖ, а наименее резу-

льтативным у данной группы пациенток считают их назначение на третьей линии терапии и далее. Тем не менее в реальной практике более 65 % специалистов используют ингибиторы CDK 4/6 в качестве терапии второй линии и далее⁴. Даже при висцеральных метастазах, в том числе с вовлечением печени, большинство опрошенных врачей выбирают гормонотерапию в монорежиме: либо ингибитор ароматазы, либо фулвестрант. Е.В. Артамонова выразила недоумение по этому поводу и предложила обратиться к результатам объединен-

ного анализа эффективности фулвестранта при висцеральных и невисцеральных метастазах РМЖ в первой и второй линиях терапии (исследования FALCON, FIRST, CONFIRM), кото-

рый показал максимальную эффективность фулвестранта при наличии невисцеральных метастазов. При висцеральных метастазах более логичным представляется выбор в пользу ингибиторов ароматазы.

Но почему же врачи выбирали монотерапию, а не комбинацию гормонотерапии и ингибиторов CDK 4/6? При анализе результатов опроса оказалось, что большинство респондентов считают данную комбинацию предпочтительной при метастазах в печени. Однако число таких врачей лишь незначительно превышало число их коллег, которые назначают подобным пациенткам химиотерапию или монотерапию фулвестрантом. При наличии более 3 очагов в одном органе, а также очагов в нескольких висцеральных органах большинство врачей назначают химиотерапию, комбинация гормонотерапии и ингибиторов CDK 4/6 оказалась на втором месте⁴.

Елена Владимировна обратилась к результатам объединенного анализа FDA, включавшего

ИТУСИ
палбоциклин 125/100/75мг

Для широкой популяции пациентов с HR+/HER2- мРМЖ¹

СИЛА, КОТОРОЙ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ

ПРЕ-/ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗА¹

ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЛИНИИ¹⁻⁴

УПРАВЛЕНИЕ ТЕРАПИЕЙ ПОД КОНТРОЛЕМ ОАК¹

ОДНА КАПУСЛА В ДЕНЬ¹

PALOMA-2²
Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы (N=666)

ИТУСИ + ингибитор ароматазы
в постменопаузе в 1-й линии терапии
27,6 месяца МВБП²

PALOMA-3³
Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы (N=521)

ИТУСИ + фулвестрант
после прогрессии на предшествующей терапии
в 2 раза снижает риск прогрессирования, улучшает продолжительность³ и качество жизни³

HR+/HER2- мРМЖ: гомонорезистентный или метастатический рак молочной железы положительный по гормональным рецепторам (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), ОАК: общий анализ крови; МВБП - медиана выживаемости без прогрессирования
¹Женщины в пре- или перименопаузе должны назначаться агонистами лютеинизирующего гормона - рилизинг-гормона
²См. литературу: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Итулси от 09.06.2020 (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003378 от 14.12.2019). 2. Finn et al. N Engl J Med 2016;375:1925-36. 3. Russo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019; 174(5):719-729. 4. Cristofari M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-435. 5. Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):2020-2036. 6. Harbeck N, et al. Annals of Oncology 27, 1047-1054, 2016

КАРТАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИТУСИ

Регистрационный номер: ЛП-003378. Международное непатентованное название: палбоциклин. Лекарственная форма: капсулы. Состав: 1 капсула содержит действующее вещество палбоциклин 125 мг, 100 мг, 75 мг. Фармакотерапевтическая группа: ингибитор пролиферации. Код АТХ: L01XE23. Показания к применению: Препарат Итулси показан для лечения метастатического или метастатического рака молочной железы положительный по гормональным рецепторам (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии или фулвестрантом у пациенток с прогрессированием заболевания после заданной терапии. Противопоказания: повышенная чувствительность к палбоциклилу и другим компонентам препарата; необходимость в проведении лучевой терапии (применение при данном состоянии не изучалось); беременность и период грудного вскармливания (содержание и статус контроля не исследованы в проводимых); детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены); с осторожностью: Препарат Итулси следует применять с осторожностью у пациенток с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, а также у пациенток с умеренной и тяжелой нарушенной функцией печени и с тяжелой нарушенной функцией почек. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с такими индукторами и ингибиторами цитохрома CYP3A4, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Способ применения и дозы: Препарат Итулси следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (такая схема, полный цикл составляет 28 дней). В сочетании с ингибитором ароматазы в соответствии с режимом дозирования, указанным в инструкции по применению конкретного препарата, или с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутривенно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. У женщин в пре- или перименопаузе и у мужчин терапия необходимо комбинировать с назначением дозы заместительного гормона - рилизинг-гормона (GHRH). Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии зрелых или поздних доз не следует применять дополнительное дозу препарата, а при необходимости дозу в будущем для нее время. Побочные эффекты: Побочными эффектами препарата Итулси являются с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/перехода приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в полной инструкции по медицинскому применению. Также см. разделы «Способы указания и «Побочное действие». После применения необходимо внимательно читать полную инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Побочное действие: Следующие побочные явления отмечались очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 и < 1/10): онемания; инфекции; нейтропения; лейкопения; тромбоцитопения; анемия; пониженный аппетит; головная боль; стоматит; тошнота; диарея; вздутие; запор; сыпь; аллергия; утомляемость; общая слабость; гипертония; частое мочеиспускание; увеличение содержания креатинина в моче; диспепсия; инволюционные заболевания легких (ИЗЛ, пневмония), носовые кровотечения; сухость кожных покровов; общая слабость; гипотермия; увеличение АЛТ; увеличение АСТ. Предостережения: Запрещено применение препарата. Медицинская помощь при передозировке препаратом Итулси должна включать общую поддерживающую терапию. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Итулси от 09.06.2020 (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003378 от 14.12.2019).

индивидуальные клинические данные 4200 пациентов из 7 рандомизированных клинических исследований III фазы различных ингибиторов CDK 4/6. В нем оценивали эффективность комбинации гормонотерапии с ингибиторами CDK 4/6 и гормонотерапии в монорежиме. Было показано, что в первой и второй линиях терапии добавление ингибиторов CDK 4/6 к гормонотерапии достоверно улучшает показатели выживаемости. Польза от назначения ингибиторов CDK 4/6 отмечается при наличии метастазов в костях, печени, легких и при других локализациях⁶. В исследовании PALOMA-2 добавление палбоциклиба к летрозолу было достоверно более эффективно у всех пациенток независимо от локализации и распространенности метастазов по сравнению с применением только летрозола. Также комбинация палбоциклиба и летрозола в первой линии терапии люминального HER2-негативного мРМЖ была эффективна независимо от сроков рецидива РМЖ, при разном анамнезе предшествующей терапии, разном возрасте и функциональном статусе по шкале ECOG⁷.

Аналогичные данные с дополнением групп любого менопаузального статуса получены при изучении сочетания палбоциклиба с фулвестрантом в исследовании PALOMA-3. Опрос показал, что решение не назначать ингибиторы CDK 4/6 доктора принимают при наличии висцеральных метастазов с нарушением функции внутренних органов. Предпочтительное место, отведенное в клинических рекомендациях МЗ РФ комбинированной терапии с включением ингибиторов CDK 4/6 при HR+ HER- мРМЖ, находится как в первой, так и во второй линии терапии в широком спектре клинических ситуаций. В целом же, назначая терапию люминального HER2-негативного мРМЖ, всегда необходимо держать в голове несколько возможных последующих линий, а также запасных вариантов: максимальную пользу пациент должен получить от назначения каждой схемы в нужное время.

Сегодня наиболее эффективной комбинацией первой линии можно считать ингибиторы CDK 4/6 с гормонотерапией, но какой гормональный партнер предпочесть? Ответить на этот вопрос попытались авторы исследования PARCFAL, результаты которого были представлены на ASCO-2020. Сравнение комбинации палбоциклиба и фулвестранта/палбоциклиба и летрозола в первой линии лечения люминального HER2-негативного мРМЖ не показало достоверных преимуществ одной комбинации перед другой⁸. Фулвестрант целесообразно сохранить в резерве для последующих линий терапии с учетом дополнительных факторов (например, обнаружения мутаций), поэтому использовать его сразу целесообразно лишь в скомпрометированной популяции пациенток (например, при раннем рецидиве).

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ

Границы вопроса о принятии клинических решений при мРМЖ расширил доклад старшего научного сотрудника отделения химиотерапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к. м. н. М.А. Фроловой. Мона Александровна обратила внимание на тот факт, что помимо характеристик опухоли, которые мы обязаны учитывать при назначении лечения (экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона, HER2), появляются новые: экспрессия PD-L1, мутации PIK3CA и BRCA1/2. Некоторые из них пока не вошли в рутинную практику, а вот определение наследственных мутаций BRCA1/2, согласно рекомендациям ESO-ESMO ABC5, уже внесено в список обязательных исследований, необходимых для выбора терапевтических опций и выстраивания стратегии с учетом всех имеющихся возможностей⁵.

М.А. Фролова согласилась с предыдущим спикером по вопросу о месте ингибиторов CDK 4/6 при HR+ HER- мРМЖ в терапии первой и второй линий, подчеркнув, что правомерность

данной позиции подтверждается не просто отдельными исследованиями, а метаанализами с более чем достоверным размером выборки. Возвращаясь к долгосрочному стратегическому планированию, Мона Александровна задалась вопросом: что же назначать на второй линии, если на первой применялся ингибитор CDK 4/6? Для ответа на этот вопрос важно обладать всей информацией об опухоли у каждой конкретной пациентки, в том числе знать ее генетические особенности как можно раньше, уже на этапе планирования первой линии терапии (наличие мутаций PIK3CA и BRCA1/2). Например, в исследовании SOLAR-1 было показано, что 44,4 % пациенток с мутацией PIK3CA, ранее получавших ингибиторы CDK 4/6, были живы и не имели признаков прогрессирования через 6 мес на фоне терапии апеллисибом в комбинации с фулвестрантом.

Эксперт отметила, что при отсутствии ответа на гормонотерапию в первой линии следует пересмотреть целесообразность назначения гормонотерапии во второй линии. Более рациональным видится попытка использования ингибиторов PARP, в частности талазопариба, при условии обнаружения наследственной мутации в генах BRCA1/2. В регистрационном РКИ EMBRACA терапия талазопарибом показала увеличение выживаемости и хорошие результаты во всех клинических подгруппах: при тройном негативном и гормонозависимом метастатическом РМЖ, в том числе с метастазами в ЦНС и висцеральные органы. Во всех этих случаях талазопариб позволяет улучшить контроль над заболеванием и качество жизни пациентов. Важный показатель — время до ухудшения качества жизни — при назначении талазопариба был в 4 раза выше, чем при использовании терапии по выбору врача. Значимый показатель качества жизни — оценка болевого синдрома. На фоне терапии талазопарибом время контроля болевого синдрома достоверно увеличилось — практически в 3 раза по сравнению с группой терапии по выбору врача⁹.

Мона Александровна подняла чрезвычайно важный вопрос, ставший частью исследования ПРОМЕТЕЙ: в каком проценте случаев пациентки с мРМЖ готовы принимать активное участие в обсуждении выбора терапии? Опрос врачей показал, что только в 30 %. В связи с этим приобретает особое значение новый digital-проект для больных мРМЖ «Говорить на одном языке», который позволит им получать актуальную и достоверную информацию о заболевании, возможных вариантах лечения, поможет подготовиться к беседе с врачом без недомолвок и лишних вопросов, что в результате обеспечит выстраивание долгосрочных партнерских отношений между пациентом и врачом.

РЕВОЛЮЦИОННЫЙ ПРОРЫВ

В конце симпозиума слово взяла заведующая кафедрой онкологии ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», научный руководитель 11-го химиотерапевтического отделения ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», профессор Р.В. Орлова. Рашида Вахидовна напомнила, что терапевтические методики довольно быстро устаревают, а прогресс в терапии люминального HER2-негативного мРМЖ можно с полным правом назвать революцией. С появлением новых препаратов изменилась философия лечения мРМЖ. В распоряжении онкологов появились опции, не использовать которые, по мнению спикера, попросту непрофессионально. Еще вчера наши пациенты жили, чтобы лечиться и преодолевать возникающие в процессе терапии нежелательные эффекты, которых было достаточно (токсическая полинейропатия, токсический гепатит

и др.). Сегодня же они лечатся, чтобы жить полноценной жизнью: даже при множественных распространенных метастазах люминального РМЖ с помощью овариальной супрессии и гормонотерапии, потенцированной ингибиторами CDK 4/6, удается отложить начало химиотерапии на годы. Благоприятный профиль безопасности позволяет сохранять хорошее качество жизни и привычную (или близкую к ней) социальную активность.

Профессор Орлова отметила, что палбоциклиб не случайно был зарегистрирован FDA в ускоренном порядке, а в последующем одобрен в Европе и в России. В 2019 г. в РФ показатель распространенности РМЖ составил 489,6 на 100 000 населения; было зарегистрировано более 73 000 новых случаев. У 27,7 % пациенток с РМЖ диагностируются III и IV стадии заболевания¹⁰. В рамках федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» перед онкологами поставлена цель по снижению смертности от новообразований до 185 на 100 000 населения, и одногодичной летальности — до 17,3 % и повышению до 60 % доли больных, стоящих на учете 5 лет и более. Контингент больных РМЖ — в приоритете: поставлена цель к 2024 г. повысить пятилетнюю выживаемость таких пациенток на 7,9 %. Приблизиться к исполнению задач проекта может помочь использование ингибиторов CDK 4/6 в комбинации с гормонотерапией у пациентов с HR+ HER2-мРМЖ, доля которых составляет 65–70 % всех пациенток с мРМЖ. Включение ингибиторов CDK 4/6 в схемы комбинированной гормонотерапии позволяет преодолеть гормонорезистентность и улучшить результаты лечения. Показатели выживаемости в исследованиях ингибиторов CDK 4/6 были достоверно выше, чем при использовании режимов гормональной монотерапии.

Отношение к ингибиторам CDK 4/6 как к малодоступной опции «только для избранных пациентов» или «терапии отчаяния» ушло в прошлое. Это вчерашний день. Сегодня они включены во все мировые и отечественные клинические рекомендации и должны стать доступной опцией для пациентов, которые в них нуждаются. Есть и некоторые неудобства лекарственного обеспечения на местах: например, определенные препараты включены в тарифы обеспечения клинико-статистических групп (КСГ) только в рамках круглосуточного и дневного стационара. В Москве и Санкт-Петербурге действуют региональные программы — например, подписан закон Санкт-Петербурга от 19.12.2019 №682–150 «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов», в рамках которого удалось добиться возможности получения палбоциклиба и других препаратов по региональной льготе через аптеки.

Один из пунктов общероссийского опроса онкологов ПРОМЕТЕЙ звучал так: «Что сейчас ограничивает применение гормонотерапии и ингибиторов CDK 4/6?» Более трети врачей ответили, что стоимость терапии, и 44 % указали на нерешенные вопросы обеспечения препаратами¹¹. То есть результаты опроса ПРОМЕТЕЙ показали: внедрение инновационной терапии ограничивается факторами, которые не зависят от врачей. Но и эти вопросы нам под силу решить, систематически доказывая философия лечения мРМЖ. В распоряжении онкологов появились опции, не использовать которые, по мнению спикера, попросту непрофессионально. Еще вчера наши пациенты жили, чтобы лечиться и преодолевать возникающие в процессе терапии нежелательные эффекты, которых было достаточно (токсическая полинейропатия, токсический гепатит

Список литературы находится в редакции

ТАЛЦЕННА – новый PARP ингибитор с удобным режимом приема 1 раз в сутки для таргетной терапии HER2-негативного мРМЖ с наследственными мутациями в генах BRCA¹

1 мг 1 раз в сутки

Теперь вы можете **Сделать Больше**

для пациентов с gBRCA-ассоциированным HER2-негативным мРМЖ

8,6 месяца мВБП в группе препарата ТАЛЦЕННА ² (95% ДИ: 7,2-9,3)	5,6 месяца мВБП в группе химиотерапии ² (95% ДИ: 4,2-6,7)	>2x достоверное увеличение ЧОО* по сравнению с химиотерапией ²
---	---	---

OR = 0,54 (95% ДИ: 0,41-0,71); p < 0,001

62,6% (95% ДИ: 55,8-69,0) в группе препарата ТАЛЦЕННА по сравнению с 27,2% (95% ДИ: 19,3-36,3) в группе химиотерапии; OШ=5,0 (95% ДИ: 2,9-8,8); p < 0,001

Талценна в терапии gBRCA-ассоциированного HER2-негативного мРМЖ обеспечивает

- > достоверное увеличение мВБП на 3 месяца и снижение риска прогрессирования заболевания на 46% по сравнению с химиотерапией²
- > увеличение ЧОО в >2 раза по сравнению с химиотерапией²

HER2 – рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-типа; мРМЖ – метастатический рак молочной железы; PARP – поли(АДФ-рибоза)-полимераза; мВБП – средняя выживаемость без прогрессирования; ЧОО – частота объективного ответа; ДИ – доверительный интервал; OR – отношение рисков; OШ – отношение шансов

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТАЛЦЕННА. Регистрационный номер: ЛП-001616. Международное непатентованное название: талозопариб. Лекарственные формы: капсулы. Состав: 1 капсула содержит: действующее вещество: талозопариб в виде талозопариба талозола 0,25 мг и 17 мг (1,435 мг) инертных веществ. Фармакологическая группа: противоопухолевые средства. Код АТХ: L01XX. Показания к применению: Препарат Талценна показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациенток с метастатическим HER2-негативным раком молочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA1 и/или BRCA2, ранее получивших лечение интратрактектальной и/или системной терапией или по поводу метастатического или метастатического заболевания, за исключением случаев, когда пациентки не подходят для такого лечения (см. раздел «Фармакологические свойства» полной версии инструкции). Талценна с ингибиторами ракового молочной железы в качестве предшествующего лечения должны получать эндокринную терапию или считаться непереносимыми для эндокринной терапии. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; нарушение функции печени средней и тяжелой степени; нарушение функции почек тяжелой степени; необходимость в проведении гемодиализа; дети и подростки в возрасте до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: необходимо избегать одновременного применения системных ингибиторов и индукторов CYP3A4 ингибиторов CYP3A4 во время терапии талозопарибом (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»). Способ применения и дозы: Пациенты для лечения рака молочной железы препаратом Талценна должны быть обследованы на наличие мутаций в генах BRCA1 и/или BRCA2. Средний прием: 1 капсула в сутки. Пациенты должны получать терапию до прогрессирования заболевания либо развития непереносимой токсичности. При развитии токсичности следует принимать дополнительные дозы препарата и принять следующие дозы в обычной дозе для не времени. Коррекция дозы: коррекция дозы препарата Талценна рекомендуется в зависимости от тяжести токсичности и клинической картины. Лечение некоторых нежелательных явлений может потребовать временного прекращения терапии или снижения дозы препарата в соответствии с рекомендациями врача. Прибавление в полной инструкции по медицинскому применению (также см. разделы «Способы введения» и «Побочные действия» полной версии инструкции). Перед применением необходимо внимательно изучить полную инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Побочные действия: наиболее частыми (≥25%) нежелательными явлениями у пациенток, получавших талозопариб в рамках клинических исследований, являлись (в порядке убывания частоты): повышение утомляемость, знобя, тошнота, нейтропения, тромбоцитопения и головная боль. Наиболее частыми (≥10%) нежелательными явлениями ≥3 степени являлись (в порядке убывания частоты): знобя, нейтропения и тромбоцитопения. Передозировка: специфическое лечение при передозировке талозопариба отсутствует; в симптомах передозировки не установлено; в случае передозировки лечение талозопарибом следует прекратить, а лечащий врач должен оценить необходимость прерывания лечения и обеспечить проведение симптоматической терапии. Условия хранения: хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Талценна (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-001616 от 28.02.2020).

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талценна (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-001616 от 28.02.2020). 2. Linton JK, et al. *BMC Med* 2019; 17:345.

Pfizer Oncology ООО «Пфайзер Инновации» Россия, 12312, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на набережной» (Башня С). Тел: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Служба медицинской информации MedInfo.Russia@Pfizer.com Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

ТАЛЦЕННА талозопариб

реклама

Загадки ОМЛ: бунт бесконтрольных клонов

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — одно из наиболее тяжелых онкогематологических заболеваний. Однако онкологи, занимающиеся лечением солидных опухолей, недостаточно знакомы с ним в силу сложившегося разделения онкологической и гематологической помощи в РФ. В большинстве своем их знания об этом заболевании остаются на уровне полученных в ординатуре, а ситуация в области онкогематологии сейчас меняется не менее быстро, чем в солидной онкологии.

Об особенностях ОМЛ и современных направлениях борьбы с ним рассказывает Сергей Николаевич Бондаренко — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ.

— Каковы главные особенности ОМЛ?

— Острый миелоидный лейкоз — клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани. В его основе лежит бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток. Проще говоря, болезнь возникает практически из одной клетки, которая в результате генетической аномалии теряет способность к дифференцировке и начинает производить множество дочерних клеточных элементов с такими же, как и у нее, патологическими свойствами.

Что касается заболеваемости, то она составляет в среднем 3–5 случаев на 100 тыс. населения в год и возрастает до 12–13 у лиц старше 60 лет. По данным Американского ракового регистра, медиана возраста при ОМЛ равна 68 годам — это наиболее распространенный острый лейкоз среди взрослых и пожилых. При этом такой показатель, как 5-летняя выживаемость, лишь незначительно превышает 25 %.

А что же в России? В статистическом исследовании «Злокачественные новообразования в России в 2018 году. Заболеваемость и смертность», проведенном Российским центром информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии по данным канцер-регистра, который ведется Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П.А. Герцена, вы не найдете показателей заболеваемости ОМЛ. Обратимся к результатам регистрационного наблюдательного исследования, выполненного российской исследовательской группой по изучению острых лейкозов в 5 регионах страны (Рязанской, Тамбовской, Калужской, Кировской областях и Республике Мордовия) в 2018 году. Согласно полученным данным, стандартизированный показатель заболеваемости ОМЛ составил 1,32 случая на 100 тыс. взрослого населения (медиана возраста — 53 года). Получается, что заболеваемость ОМЛ (а скорее всего выявляемость) в России ниже, чем в США, а средний возраст заболевших меньше на 15 лет.

— Правда ли, что первые проявления ОМЛ не отличаются от таковых при многих других заболеваниях?

— Неспецифические клинические признаки ОМЛ (общая слабость, повышенная утомляемость, похудение, периодический субфебрилитет) на начальном этапе свойственны целому ряду заболеваний, включая опухоли, инфекции, коллагенозы и др. Поскольку многие патологические процессы начинаются с однопипных симптомов, крайне важно, чтобы врач, встречающий больного первым, среди прочего помнил и об этой нозологической форме, проявляя уже на начальном уровне онкологическую настороженность. Например, стоматолог при выраженных язвенно-геморрагических изменениях слизистой оболочки полости рта с учетом анамнеза и общего статуса может направить пациента на исследование крови, обеспечив его дальнейшую маршрутизацию в правильном направлении.



”

При диагностике ОМЛ нельзя забывать о факторе времени: оно очень дорого. Начинаясь с незначительных симптомов, заболевание приобретает затем прогрессирующее клиническое течение, необратимое без своевременного назначенного адекватного лечения

— Почему все-таки в нашей стране регистрируется меньше случаев ОМЛ по сравнению с Европой и США? Объясняется ли это низкой выявляемостью заболевания и меньшей продолжительностью жизни населения в целом? Насколько остро стоит проблема своевременной диагностики ОМЛ и каким образом она решается?

— Вопреки распространенному мнению, качество оказания гематологической помощи в России в целом следует признать достаточно высоким. Практически в каждом областном и краевом медицинском центре есть специализированные гематологические отделения с квалифицированными кадрами. Однако было бы не вполне корректно сравнивать «представительство» нашей специальности в крупных и малых городах, а также ставить в один ряд муниципальные учреждения и федеральные центры с точки зрения возможностей диагностики и лечения. Последние по традиции в большей степени занимаются исследовательской деятельностью, проблемами резистентности к стандартным схемам химиотерапии, сложными пациентами с коморбидной патологией или агрессивным течением лейкоза. Наконец, нельзя все сводить и к недостаточной продолжительности жизни: за последние годы ее средний показатель в РФ увеличился.

Кроме того, специфика онкогематологии не требует наличия специалиста в каждой поликлинике, а профильного отделения —

во всех стационарах. В первую очередь должна быть обеспечена правильная маршрутизация больного. Именно поэтому, возвращаясь к первому вопросу, следует еще раз подчеркнуть роль первичного врачебного звена в диагностике ОМЛ.

— Что нового появилось в диагностике ОМЛ?

— Первостепенны два момента: установление варианта болезни и определение прогностических групп риска для пациентов. Помимо морфоцитохимического изучения костного мозга важнейшее место по-прежнему отводится стандартному цитогенетическому исследованию и флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescent *in situ* hybridization, FISH). В настоящее время в клиническую практику вошли молекулярно-генетические исследования, выполняемые методом полимеразной цепной реакции. В последние годы используется секвенирование следующего поколения, которое помогает лучше понять биологическую природу ОМЛ и оценить влияние различных мутаций на течение и прогноз заболевания. Эти инновационные методы демонстрируют, насколько неоднороден ОМЛ и до какой степени это заболевание нуждается в дальнейшем изучении.

— Молекулярно-генетические исследования в диагностике ОМЛ — это стандарт для всех лечебных учреждений?

— Большинство медицинских организаций стараются придерживаться принятого стандарта. Это относится и к высокотехнологичной диагностике. При этом конкретные формы и пути ее реализации могут быть разными: в то время как одни клиники заключают договоры с профильными лабораториями, другие стационары стремятся наладить выполнение необходимых диагностических процедур внутри собственной лабораторной службы. И только если у клиники нет таких возможностей, пациенту приходится платить за исследования самостоятельно.

— Можно ли выделить наименее агрессивные или, наоборот, особо неблагоприятные в прогностическом плане варианты ОМЛ?

— Для определения прогноза и выбора оптимальной терапевтической тактики используется классификация ОМЛ по группам риска, предложенная European Leukemia Net (ELN) в 2017 г. Выделяют благоприятную (10–20 %), промежуточную (40–50 %) и неблагоприятную группы (30–40 %) в зависимости от цитогенетических и молекулярно-генетических аномалий, выявляемых при дебюте болезни. У пациентов с нормальным кариотипом наиболее неблагоприятны в клиническом плане мутации гена *FLT3*, который кодирует одноименный мембранный белок — рецептор цитокинов, относящийся к рецепторным тирозинкиназам III класса.

справочно

Чтобы заметить и правильно оценить первые, малозаметные симптомы, необходимы глубокие знания и опыт врача, и это повышает шансы на жизнь для больного. Клинические проявления ОМЛ главным образом связаны с замещением нормальной гемопоэтической ткани опухолевыми клетками, что достаточно быстро проявляется исчезновением зрелых форменных элементов из периферической крови (анемия, тромбоцитопения, нейтропения) и появлением связанных с их недостатком осложнений и симптомов (инфекции, кровотечения и т. д.). Дебютировать заболевание может остро, с высокой температурой, резкой слабостью, интоксикацией, повышенной кровоточивостью, тяжелым течением инфекций. Но нередко ОМЛ обнаруживается случайно — при профилактическом осмотре и госпитализации

Особняком в этом ряду стоит острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ). Данную форму нельзя назвать благоприятной из-за геморрагических осложнений, обрывавших жизнь пациентов, но терапия дифференцировочными препаратами полностью транс-ретиноевой кислоты (all-trans-retinoic acid — ATRA) и триоксида мышьяка (Arsenic trioxide), разработанными китайскими учеными, позволила улучшить прогноз для таких больных и стала действительно эпохальным событием в лечении ОПЛ.

— Влияет ли наличие мутаций на тактику терапии?

— Вариативность стандартной химиотерапии невысока, различия касаются не столько препаратов, сколько интенсивности терапии. Это отражается на достигаемых показателях выживаемости — общей, безрецидивной и бессобытийной. Важно понимать, что нацеленные на те или иные генетические нарушения таргетные препараты не только повышают число ремиссий, но и способствуют увеличению продолжительности жизни в прогностически неблагоприятных группах пациентов.

— Существуют ли барьеры для трансплантации стволовых клеток и как они преодолеваются?

— Этот метод применяется довольно широко, в том числе во многих российских лечебных учреждениях. Главная трудность — в необходимости найти совместимого донора по системе лейкоцитарных антигенов (HLA), а также в отборе больных с учетом общесоматического статуса, коморбидности, возраста и прогноза. Не последнее значение имеет и финансовая составляющая.

— Расскажите, пожалуйста, о новых направлениях в лечении ОМЛ, а также об уже привычной для «солидных» онкологов таргетной терапии.

— До недавнего времени цитостатическая терапия оставалась неизменным и единственным методом лечения ОМЛ. И по сей день «золотым стандартом» инициального лечения остается схема, включающая два цитостатика: цитарабин и один из антрациклинов. Лишь при ранее упомянутом промиелоцитарном лейкозе терапия предусматривала включение таргетного агента (ATRA). Однако совсем недавно таргетная терапия пришла и в лечение ОМЛ. Так, при выявлении мутации *FLT3* теперь существует возможность таргетного подхода. Например, ингибитор *FLT3*-киназы мидостаурин назначается в комбинации с химиотерапией, после чего прием препарата продолжается в поддерживающем режиме.

У пациентов 18–60 лет, которым невозможно проведение интенсивной ХТ, выбором может быть венетоклакс — ингибитор регулятора апоптоза Bcl-2 совместно с гипометилирующими агентами: азацитидином и децитабином.

Еще одно таргетное средство — гласдегид — используют в комбинации с низкими дозами цитарабина у взрослых старше 75 лет, которым не может быть проведена интенсивная ХТ. Это новый таблетированный ингибитор так называемого Hedgehog-сигнального пути. Эффективность гласдегида была показана в клинических исследованиях при участии 111 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ. Медиана общей выживаемости на фоне лечения гласдегидом и цитарабином составила 8,3 мес, тогда как при монотерапии последним указанное значение не превышало 4,3 мес.

Изменилась и химиотерапия. Так, широкое применение нашли фиксированные сочетания цитарабина и антрациклина в липосомальной форме, которая позволяет повысить биодоступность и снизить количество осложнений. Большие надежды в этом плане возлагаются и на принципиально новый класс ингибиторов изоцитратдегидрогеназы-2 (IDH2), одним из представителей которых является энасидениб. Ведутся исследования по обогащению лекарственного арсенала, направленного против ОМЛ, препаратами моноклональных антител, принцип действия которых также хорошо знаком всем онкологам.

— В чем особенность терапии детей с ОМЛ?

— К сожалению, ОМЛ сегодня занимает 15–20 % в структуре детских острых лейкозов. Таргетные препараты для лечения детей пока не зарегистрированы, а в программной ХТ используются только цитостатики.

— Ведутся ли исследования ОМЛ в России?

— Российская исследовательская группа по изучению ОЛ осуществляет рандомизированные многоцентровые исследования различных протоколов программной ХТ, в том числе с использованием таргетной терапии. Российские специалисты принимают участие и в ряде других международных исследовательских проектов.

— Что можно сказать об уровне обеспечения пациентов специализированными препаратами, квотами на высокотехнологичное обследование и лечение? Какие из упомянутых выше новых медикаментов включены в перечни ЖНВЛП?

— На сегодняшний день это азацитидин, децитабин и венетоклакс. Конечно, не все больные из числа тех, кто нуждается в данных препаратах, обеспечены ими в достаточной степени, но такая проблема характерна не только для онкогематологии. С трудностями подобного рода сталкиваются все, кто имеет дело с орфанными заболеваниями.

— Сложнее или легче стало сейчас лечить острый миелоидный лейкоз?

— Безусловно, сложнее. Лечебный процесс 20 лет назад и сейчас — две совершенно разные вещи. Сегодня онкогематологу необходимо знание многих смежных дисциплин: трансфузиологии, микробиологии, клинической фармакологии — на принципиально ином уровне. Можно говорить о повышении ответственности за судьбу пациента, обусловленном расширившимися возможностями.

— Как скоро ОМЛ может быть взят под надежный лекарственный контроль? Будет ли это движение в сторону генной и биологической терапии?

— Развитие науки не может быть остановлено. Дальнейший прогресс в улучшении результатов терапии ОМЛ связан, несомненно, с таргетными препаратами и иммунотерапией. Но сейчас следует сосредоточиться на уже имеющемся. На повестке дня — более глубокое изучение свойств таргетных молекул, разработка новых программ сочетания этих веществ с ХТ. Следует позаботиться и о том, чтобы инновационные лекарства становились все более доступными. Очень важен и аспект преемственности стационарной и амбулаторной помощи.

Одна из особенностей лечения острого миелоидного лейкоза состоит в том, что окончательный результат не определяется одним только назначением химиотерапевтических средств. Исключительное значение имеет правильное ведение послекурсового/посттрансплантационного периода, когда на первый план выходит так называемое выхаживание пациента. Здесь речь должна идти о таких составляющих лечебного процесса, как преодоление резистентности микроорганизмов к антибактериальным, противогрибковым, противовирусным препаратам, совершенствование гемостатической терапии и др.

Источник иллюстраций: *Shallis R.M., Wang R., Davidoff A., Ma X., Zeidan A.M. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Blood Reviews 2019; 36:70–87.*

<https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.005>;
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X18301395>



НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ГАЗЕТЫ

Урология сегодня

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

Онкология Сегодня

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Акушерство и гинекология СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

ОНКОПАТОЛОГИЯ

Российский Биотерапевтический Журнал

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Тазовая хирургия и онкология

КЛИНИЦИСТ

Consortium PSYCHIATRICUM



МЕРОПРИЯТИЯ 2020-2021

РОССИЙСКОГО

ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ

15.12.2020

Конференция РООУ в УФО (г. Екатеринбург)



www.roou-ufo.ru

25.06.2021

Конференция РООУ в ПФО (г. Пенза)



www.roou.ru

02-03.09.2021

Конференция РООУ в ДФО (г. Владивосток)



www.roou.ru

30.09-01.10.2021

XVI Международный Конгресс РООУ (г. Москва)



www.roou-congress.ru

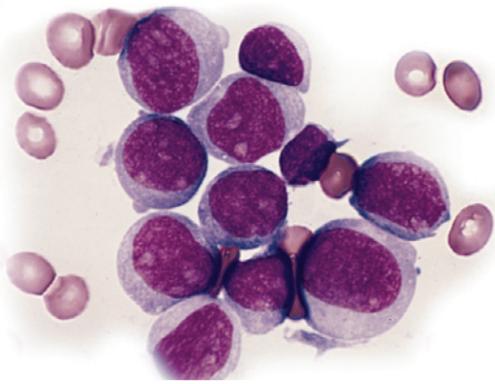
Тезисы на XVI Международный Конгресс РООУ принимаются до 1 июня 2021 г. включительно

Отправить тезисы вы можете по электронной почте на адрес: tezis@roou.ru

+7 966 330-01-11

roou@roou.ru

ОМЛ: сдвиг парадигмы лечения



30 июня 2020 года в режиме онлайн состоялась пресс-конференция «Актуальные вопросы ОМЛ: барьеры и возможности современной терапии», в ходе которой ведущие эксперты в области онкогематологии обсудили проблемы диагностики и лечения пациентов с этим редким заболеванием, говорили о трудностях с проведением оперативного генетического тестирования и необходимости покрытия затрат на его осуществление за счет ОМС. Поговорили также и о возможностях внедрения в клиническую практику инновационной таргетной терапии ОМЛ мидостаурином. Препарат, зарегистрированный на территории России в конце 2019 года, включен Минздравом в заявку, содержащую перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2021 год.

ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

FLT3 — наиболее часто встречающийся вид генетической мутации: при ОМЛ он обнаруживается примерно в 30 % случаев. До последнего времени мутацию FLT3 рассматривали просто как осложнение и серьезный сопутствующий фактор риска при диагностике ОМЛ. Медиана выживаемости таких пациентов была крайне низкой.

Для больных с впервые выявленным ОМЛ обновленные клинические рекомендации 2020 года предусматривают тестирование на экспрессию и мутацию в генах. Это позволит более корректно определять тактику лечения, прогноз и показания к проведению трансплантации костного мозга. Кроме того, подобный шаг поможет внедрить индивидуальный подход к лечению пациентов, острая необходимость в котором давно уже признана специалистами здравоохранения.

В последние клинические рекомендации вошел также еще один важный пункт, касающийся пациентов с впервые выявленным ОМЛ и мутацией в гене FLT3. Речь идет о возможности новой первой таргетной терапии мидостаурином (ингибитором протеинкиназы) в дополнение к стандартной программе лечения таких больных.

ВПЕРВЫЕ ЗА ЧЕТВЕРТЬ ВЕКА

По результатам проведенного за рубежом клинического исследования RATIFY, при при-

менении данного ингибитора протеинкиназы общая и бессобытийная выживаемость у FLT3-положительных пациентов с ОМЛ была более длительной. Продолжительность жизни без развития определенных нежелательных явлений (отсутствие полной ремиссии в течение 60 дней от начала терапии, прогрессирование заболевания или смерть) в группе мидостаурина составила в среднем 8,2 месяца, тогда как среди пациентов, получавших только стандартную химиотерапию, — 3 месяца. До 82 % пациентов с мутациями в гене FLT3+ сталкиваются с рецидивами ОМЛ в течение пяти лет, тогда как лечение препаратом привело к снижению доли пациентов с рецидивом заболевания, при этом меньшее количество из них нуждаются во втором цикле индукции и больше больных, получавших мидостаурин в рамках клинических исследований, остаются в состоянии полной ремиссии.

Таким образом, по мнению экспертов, произошел сдвиг всей парадигмы таргетного лечения пациентов с ОМЛ. Существенно улучшить прогноз для таких больных удалось впервые за 25 лет.

ОПЕРАТИВНАЯ РЕАКЦИЯ

К насущным вопросам относится и оперативность проведения тестов на экспрессию и мутацию в генах при вновь выявленном ОМЛ, а также отсутствие финансирования подобных анализов по системе ОМС. Это значит, что больным необходимо покрывать

расходы на обследование самостоятельно либо обращаться в благотворительные фонды и пациентские организации, что затягивает диагностический процесс и негативно влияет на своевременность начала терапии.

Лилия Федоровна МАТВЕЕВА, президент общественной организации инвалидов «Всероссийское общество онкогематологии «Содействие»» (ВООГ «Содействие»):

— При лечении ОМЛ пациентам иногда бывает необходима трансплантация костного мозга, однако российская государственная система медицинского страхования оплачивает саму процедуру, но не покрывает затраты на поиск неродственного донора, забор, заготовку и доставку трансплантата для последующего выполнения пересадки. Эти весьма существенные траты тоже ложатся на плечи пациентов.

ЗАЯВКА НА РАССМОТРЕНИЕ

Минздрав представил список заявок для пополнения лекарственных перечней на 2021 год. Предварительно на включение в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) претендуют 11 средств, в том числе мидостаурин. Заявки прошли документальную экспертизу и одобрены к рассмотрению. Окончательное решение об изменении лекарственных перечней на 2021 год будет принято на заседании специальной комиссии Минздрава.

В ходе пресс-конференции ее участники отметили, что активное развитие онкогематологической сферы в России и появление новых подходов к лечению заболеваний требуют адекватной специализированной помощи, сочетающей в себе множество факторов. Среди них — готовность профильных ведомств и врачебного сообщества изменять тактику терапии на более совершенную, а также повышение осведомленности о новых подходах к лечению и способах его получения. Особенно важными эти факторы становятся, когда речь заходит о таком сложном заболевании, как ОМЛ.

Долгие годы в распоряжении онкогематологов для лечения ОМЛ были только цитостатики, а наши знания о мутациях влияли лишь на прогноз, но не на лечение (разве что на интенсивность химиотерапии). Поэтому отчасти результаты были не слишком оптимистичными: мы могли излечивать таких больных, но это получалось лишь у четверти из них. Более того, в силу возраста мы не могли и все еще не можем даже дать адекватную химиотерапию многим. Но вот наконец количество знаний стало переходить в качество — появились таргетные препараты. Несмотря на то что медианы пока выглядят не так замечательно, как хотелось бы, для некоторых больных это дополнительный шанс на излечение.

Список литературы находится в редакции

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология Сегодня», «Урология сегодня», «Современная Кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

- Удобный функционал: возможность чтения offline.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

Онкология Сегодня

№ 6 (40) 2020

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Жуков Николай Владимирович
Редактор: Камолов Б. Ш.

Руководитель проекта:

Строковская О. А.

Выпускающий редактор:

Ковалева И. В.

Ответственный секретарь:

Ширабокова Ю. Ю.

Корректор: Бурд И. Г.

Дизайн и верстка: Степанова Е. В.

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 «Юнион Принт»

Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1

Тираж 5000 экз. Заказ № 202859

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.