

Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ИЮНЬ 2022 № 2–3 (48)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

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

Дорогие коллеги!

Данный выпуск нашей газеты приурочен к очередному онкологическому форуму «Белые ночи». Искренне рад, что, несмотря на все перемены, происходящие в стране и мире, это мероприятие, хоть и в дистанционном формате, по-прежнему с нами. Надеюсь, что все его участники получат максимум пользы от доступа к новым знаниям.

Ну, а пока выступления на «Белых ночах» еще не прозвучали, номер, который вы держите в руках, посвящен событиям и новостям, уже произошедшим. Не могу сказать, что все они радостные — мы (снова, увы) оказались в эпохе перемен. И некоторые из этих перемен, похоже, могут лишить нас и наших пациентов уже ставших привычными атрибутов специальности — многоцентровых клинических исследований. Вызывают опасение и перспективы лекарственного обеспечения, так как подавляющее большинство инновационных препаратов производится в странах, в одночасье ставших «недружественными».

Тому, что происходит в этих областях и что еще может случиться в дальнейшем, посвящено несколько материалов. Но, к счастью, не все перемены такие. И об этом — статьи о возможности убрать термин «рак» из определения некоторых новообразований с благоприятным прогнозом, о результатах исследования онкологической безопасности использования мобильных телефонов, о долгожданных подвижках в законодательстве, регулирующем назначение препаратов «офф-лейбл». Я и вся наша редакция надеемся, что все изложенные темы окажутся для вас интересными и полезными.

НОВЫЕ ОПЦИИ

Ценность добавленной жизни

На IV Международном форуме онкологии и радиотерапии For Life-21 («Ради жизни-21») большое внимание уделялось новым опциям лечения злокачественных новообразований. Главный редактор нашей газеты доктор медицинских наук Николай Владимирович Жуков представил доклад стратегической направленности, в котором рассмотрел место новых опций в терапии онкологических заболеваний и остановился на вопросе о том, может ли (и должна ли) ценность жизни, добавленной за счет их использования, зависеть от диагноза, пола, возраста и других факторов.

ОДИН НА ВСЕХ

Николай Владимирович начал свое выступление с констатации всем известного факта: лечение онкологических заболеваний сегодня ведется согласно клиническим рекомендациям, основанным на результатах клинических исследований. Позиция составителей рекомендаций базируется на доказательствах эффективности, ведь врачу, назначающему терапию, важно знать, что пациент получит преимущества от лечения. И, на первый взгляд, врачу при принятии решения должно быть все равно, какой у пациента диагноз (пол, возраст и т.д.), если речь идет о равном доказанном выигрыше от лечения и подобный подход включен в клинические рекомендации. Однако действительно ли все диагнозы для нас равнозначны и всегда ли одинаковый по величине выигрыш для пациента ведет к принятию одинаковых решений?

ЧУЖОЙ СРЕДИ СВОИХ?

Спикер предположил, что если задать аудитории химиотерапевтов во-



прос, насколько важно и нужно назначать трастузумаб в адъювантных схемах лечения HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ), то бу-

дет получен однозначно утвердительный ответ. Нужно ли включать оксалиплатин в адъювантное лечение колоректального рака (КРР) III стадии?

Даже не особо помня детали первичных исследований, химиотерапевт

Окончание на с. 2 ►

СПОРНЫЙ ВОПРОС

Не пора ли снять ярлык «рак» с опухолей предстательной железы низкого риска?

Группа авторов американского «Журнала клинической онкологии» (Journal of clinical oncology) рекомендует отказаться от использования слова «рак» применительно к новообразованиям предстательной железы (НПЖ) низкого риска, обнаруженным на ранних стадиях, чтобы уменьшить степень стресса у пациентов и их близких, а также избежать необоснованных вмешательств.

СИЛА СЛОВА

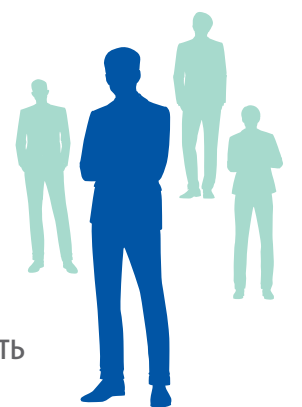
Имеющиеся в настоящее время клинические рекомендации называют динамическое наблюдение однозначно предпочтительной лечебной опцией при НПЖ с низким уровнем риска, так как такие опухоли и без проведения лечения крайне редко приводят к клинически значимым последствиям, в то время

как попытки их активного лечения (лучевая терапия и хирургия) могут приводить к развитию существенных осложнений, таких как недержание мочи, эректильная дисфункция и т.д. Однако больные, услышав слово «рак», нередко настаивают на активной тактике — удалении опухоли, лучевой или лекарственной терапии, хотя необходимости в этом нет.

И как бы врач ни пытался донести эту информацию до пациента, слово «рак» оказывает на многих настолько пугающее действие, что тысячи мужчин в США ежегодно выбирают в подобной ситуации лечение, в котором не нуждаются.

В дискуссионной статье, опубликованной в Journal of clinical oncology,

многопрофильная группа экспертов в соавторстве с одним пациентом высказала мысль о том, что частоту необоснованных вмешательств можно было бы снизить, убрав слово «рак» из диагноза при НПЖ с низким риском. Менее 1 % опухолей, оцениваемых в 6 баллов по шкале



Окончание на с. 11 ►

Ценность добавленной жизни

◀ Окончание, начало на с. 1

ответит: да, ведь это стандарт терапии в данной клинической ситуации (а значит, он точно однозначно доказан, раз уж вошел в рекомендации). Действительно, преимущество общей выживаемости (ОВ) через 10 лет лечения при включении оксалиплатина составляет 4 %. И при лечении метастатической болезни привычных заболеваний применяются приблизительно такие же, а иногда даже более мягкие подходы для внедрения новых препаратов в клиническую практику. Так, ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK) 4/6 были адаптированы для лечения люминального РМЖ лишь на основании данных об увеличении выживаемости без прогрессирования (ВБП), пусть и очень выраженном, но задолго до получения данных о продлении ОВ. Необходимо признать, что при лечении болезней, которые привычны для химиотерапевта (а значит, важны с его точки зрения), даже когда выигрыш невелик и касается не ОВ или ВБП, а второстепенных показателей, это все равно приводит к быстрому внедрению препаратов в широкую клиническую практику.

Но что происходит, если речь идет о непривычной болезни — не обязательно редкой, но такой, которую раньше химиотерапевт по какой-то причине не лечил (или лечил нечасто)? Например, что знают врачи химиотерапевтического направления об антиандрогенных препаратах нового поколения для лечения рака предстательной железы (РПЖ), а если даже слышали о них — насколько придают значение полученной информации и готовы использовать ее в повседневной практике? Увы, как показывают наблюдения, зачастую даже очень большой выигрыш в ОВ (а именно такой и обеспечивают антиандрогены 2-го поколения по данным многочисленных и уже достаточно давно озвученных исследований) не приводит к реакции даже близкой к той, которая наблюдалась бы при подобной магнитуде выигрыша при РМЖ или меланоме, например.

Почему же так происходит? Дело в том, что РПЖ длительное время курировали исключительно онкоурологи, назначавшие в том числе и антигормональную терапию, а в руки химиотерапевтов попадали единичные пациенты, чаще всего на финальных стадиях заболевания. Болезнь воспринималась химиотерапевтами как «чужая», то есть непрофильная, ею было кому заниматься. Более того, за это время онкоурологи накопили достаточно большой арсенал знаний, для освоения которого требуется время, и, пока у болезни имелись другие кураторы, у химиотерапевтов не было особой необходимости, да и желания тратить часы и усилия на изучение всей этой информации. Николай Владимирович признался, что до недавнего времени и сам подсознательно пропускал сведения, касавшиеся лечения РПЖ, понимая, что либо нужно изучать вопрос с нуля, либо оставлять его на откуп коллегам-онкоурологам.

Но сегодня идет транзит всей лекарственной терапии (в том числе и РПЖ) химиотерапевтам. И в случае РПЖ это происходит вместе со всем накопленным багажом знаний и терминологией, непривычной для многих врачей, но необходимой не только для того, чтобы изучать новые методы лечения, но и даже для того, чтобы понять базовые основы лечения этого заболевания. Андроген-депривационная терапия (АДТ), кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), неметастатический КРРПЖ (нмКРРПЖ), безметастатическая выживаемость, выживаемость до симптомного ухудшения, биохимиче-

ский рецидив, время удвоения простатического специфического антигена (ПСА) — азбука, которая хорошо известна онкоурологам, но вызывает вопросы у химиотерапевтов. Быстро вникнуть и все правильно понять сразу вряд ли удастся, но нужно хотя бы начать разбираться — и, возможно, при этом на помощь придут аналогии с другими заболеваниями.

К счастью, подобный опыт у нас уже есть, и далеко не все термины даже в отношении привычных болезней все поняли сразу. Когда-то нам тоже потребовалось некоторое время, чтобы осознать: менопауза — это не просто прекращение менструаций, а прекращение гормон-продуцирующей функции яичников



(что в ряде случаев надо доказывать лабораторными анализами). Теперь химиотерапевтам необходимо усвоить, что КРРПЖ — это не просто опухоль, которая прогрессирует на фоне АДТ. Мы прежде всего должны убедиться, что за счет АДТ достигнут и поддерживается кастрационный уровень тестостерона (менее 50 нг/дл), в противном случае речь идет о неадекватной АДТ, а не о резистентности к ней. Да и сам КРРПЖ — далеко не однородная ситуация, так как включает весьма разные варианты прогрессирования. Это нмКРРПЖ (прогрессирование на фоне адекватной АДТ проявляется только ростом уровня ПСА, при визуализации опухолевые очаги не выявляются) и метастатический КРРПЖ (мКРРПЖ: прогрессирование на фоне АДТ выражается в появлении метастазов *de novo* или происходит у больных с уже имевшимися отдаленными метастазами).

СМЕНА ПАРАДИГМЫ

Когда химиотерапевт начинает задумываться над этим вопросом, возникает закономерное сомнение в правильности самого определения нмКРРПЖ. Ведь, несмотря на то что прогрессирование на фоне АДТ выявляется только по уровню ПСА и макроскопически опухолевые очаги на момент обследования не определяются, у 100 % пациентов с нмКРРПЖ все же есть источник секреции ПСА, т.е. опухолевый процесс и/или микрометастазы. И тогда становится понятной цель раннего химиотерапевтического лечения нмКРРПЖ. По аналогии с адъювантными схемами лечения РМЖ цель состоит в элиминации или выраженной супрессии диссеминированных по организму опухолевых клеток и предотвращении реализации микрометастазирования в полноценную макроболезнь, которая может оказаться фатальной для пациента. Только при нмКРРПЖ, в отличие от привычной нам адъювантной химиотерапии (ХТ), у 100 % пациентов совершенно точно есть точка приложения для действия лекарственно-

го препарата — это отражает и подтверждает повышение уровня ПСА. И еще один плюс: если наше лечение будет неэффективно, мы, скорее всего, узнаем об этом задолго до появления метастазов опять-таки благодаря маркерному увеличению уровня ПСА.

До 2019 года в арсенале химиотерапевтов, по сути, отсутствовали дополнительные к продолжению АДТ опции лечения нмКРРПЖ до появления метастазов. В итоге все пациенты, несмотря на явное свидетельство прогрессирования опухоли (рост уровня ПСА), просто продолжали АДТ вплоть до развития метастазов, после чего им назначались препараты, одобренные для лечения мКРРПЖ.

В 2019 году ситуация изменилась благодаря выходу на арену борьбы с нмКРРПЖ антиандрогенных препаратов 2-го поколения, показавших драматическое улучшение результатов лечения пациентов с коротким (≤ 10 мес) временем удвоения уровня ПСА. Также пациенты получали преимущество в выживаемости без метастазирования, исчислявшееся даже не месяцами, а годами. При этом значимая разница была достигнута не только по показателю выживаемости до появления метастазов, но и в отношении ОВ. А в данной клинической ситуации увеличение ОВ за счет раннего (до появления макр метастазов) назначения антиандрогенов 2-го поколения означает, что даже имеющаяся возможность получения антиандрогенов нового поколения по факту прогрессирования не смогла спасти часть больных из контрольной группы, т.е. время назначения препаратов было критичным. Это абсолютно схоже с парадигмой адъювантной терапии, когда раннее назначение имеет не просто количественное (продление жизни, сдерживание), а качественное значение (предотвращение смерти от заболевания). При этом цена добавленной жизни оказалась невелика в плане потенциального ущерба для качества жизни пациентов, так как антиандрогенные препараты 2 поколения имеют весьма ограниченный спектр токсичности.

При метастатическом гормоночувствительном РПЖ (мГЧРПЖ) антиандрогены 2-го поколения также оказались крайне эффективны: показали размер выигрыша в ОВ, редко наблюдаемый при паллиативном лечении других заболеваний. До недавнего времени при первичном выявлении РПЖ с метастазами или при метастатическом прогрессировании после ранее проведенного локального лечения использовалась лишь АДТ, позволяющая контролировать заболевание у большинства пациентов, однако

эффект такой терапии был невелик, и 5 лет проживали менее трети подобных пациентов.

Относительно недавно в нашей практике появились более эффективные опции: все началось с исследований комбинации «АДТ + доцетаксел», показавшей увеличение ОВ. Однако преимущество достигалось ценой повышения общей токсичности и лишь в группе больных с большим опухолевым объемом (наличие висцеральных и/или костных метастазов за пределами осевого скелета). Как было сказано выше, улучшить (и не просто, а значимо) показатели эффективности и при этом избежать избыточной токсичности позволило появление схем АДТ в комбинации с антиандрогенами 2-го поколения. Несмотря на наше представление о РПЖ как об индолентном заболевании, при котором трудно ожидать выраженного успеха от применения лекарственной терапии, разница кривых выживаемости (как без прогрессирования, так и ОВ) на графиках была видна невооруженным глазом. Например, в исследовании с одним из препаратов данной группы (апалутамидом) она составила около 20 % к 4 годам наблюдения. Заметьте: речь идет об абсолютных различиях (а не о соотношении риска HR) среди пациентов всех прогностических групп (а не только для группы с большим опухолевым объемом, как в исследованиях с доцетакселом). Как и в исследованиях с нмКРРПЖ, в этих исследованиях у пациентов была возможность дальнейшего перехода из контрольной группы монотерапии АДТ в группу комбинированного лечения, но получается, что каждому пациенту из группы placebo более позднее назначение препарата уже не смогло помочь.

Но, увы, до настоящего времени столь значимый выигрыш в выживаемости при непривычной для химиотерапевтов болезни далеко не всегда ведет к действиям, которые мы бы увидели после публикаций исследований с подобной (или даже меньшей) магнитудой выигрыша при РМЖ или НМЛР. При лечении нмКРРПЖ часто звучит аргумент: «Зачем лечить больного, если у него пока нет метастазов, а есть лишь маркер?». При этом забывается, что ровно так, даже не задумываясь и без всяких маркеров, мы поступаем при проведении адъювантной терапии. Да и аргумент о том, что РПЖ — болезнь медленная и при наличии уже макроскопических метастазов можно подождать, оставив более эффективное лечение на потом, оказывается не очень состоятельным. Именно это заставляет нас еще раз обратить внимание на то, что мы должны не просто декларировать равенство больных и диагнозов, но и следовать этим декларациям.

ОБЪЕДИНЯЯ УСИЛИЯ

Николай Владимирович резюмировал, что сегодня мы должны делать выбор в пользу новых опций на максимально ранних сроках лечения, отсекая заведомо менее эффективные в отношении ОВ схемы. Необходимо унифицировать мотивацию принятия решений при любых видах опухолей, будь то РМЖ или РПЖ. Сегодня имеются все возможности для адаптации новых, более эффективных схем с включением антиандрогенов 2-го поколения в клиническую практику: доказательные клинические исследования, опыт других заболеваний, зарубежные и отечественные клинические рекомендации, одобрение Минздрава и официальные показания. РПЖ должен перестать быть «чужим» заболеванием для химиотерапевтов, а урологи должны нам в этом помочь.

Екатерина Демьяновская, К. М. Н.

Точка роста: что нам дают клинические исследования в онкологии?

Один из докладов профессора Л.Г. Жуковой на IV Международном форуме онкологии и радиотерапии — как всегда, высокопрофессиональный, яркий, запоминающийся — не сопровождался демонстрацией слайдов. Людмила Григорьевна анонсировала свое выступление как диалоговое, призванное представить современную ситуацию с клиническими исследованиями с точки зрения проводящего их ученого, практикующего врача и пациента. Оригинальный формат понравился аудитории в том числе и тем, что видеоряд не отвлекал внимание слушателей от основного смысла доклада.

**Людмила Григорьевна
ЖУКОВА**
Д.м.н., профессор, зам. директора
по онкологии ГБУЗ «Московский
клинический научный центр
им. А.С. Логанова» ДЗМ



ШАГ В НЕИЗВЕСТНОСТЬ

В начале своего выступления Людмила Григорьевна напомнила, что абсолютно все препараты, которые мы сегодня назначаем пациентам, без единого исключения, когда-то находились в клинических исследованиях (КИ). Исследования прошлых лет могли растягиваться долгие годы и давали весьма ограниченную информацию. По сути, все, что удавалось из них почерпнуть, — это объективный ответ (ОО), но никто тогда не задумывался, что ОО может продолжаться недели, месяцы, даже несколько лет и десятилетий.

Все современные группы препаратов (таргетные, иммунопрепараты, моноклональные антитела и т.д.) прошли все этапы КИ — от самых первых фаз до постмаркетинговых исследований и нового, активно развивающегося направления в виде исследований реальной клинической практики (ИРКП).

Само слово «исследование» пугает и заставляет одновременно. С одной стороны, мы делаем что-то, что не прошло апробирование опытом клинической практики, а с другой — больные ощущают тревогу, ведь на них «что-то испытывают». Для участия в КИ по профилю «Онкология» выбирают, как правило, пациентов, которым невозможно эф-

фективно подобрать другие, известные, варианты лечения. Но все пациенты разные: одни целенаправленно ищут в интернете данные по текущим исследованиям и стремятся принять в них участие, а другие считают, что над ними пытаются «ставить эксперименты», и категорически отказываются.

ОБОЮДОВЫГОДНОЕ УДОВОЛЬСТВИЕ

В действительности врачу интересно не ставить эксперименты на людях — ему интересно вылечить больного. И если появляются возможности, которых еще нет в клинической практике, то мы ими пользуемся. КИ позволяет получить новую информацию о препарате, которая еще неизвестна никому и которой нет в доступе. После того как готовы зрелые результаты исследования, мы задумываемся, как внедрить их в клиническую практику, затем препарат регистрируют, но происходит это подчас со значительной задержкой.

Л.Г. Жукова сообщила, что, являясь модератором группы по созданию клинических рекомендаций в области рака молочной железы, регулярно обращается к массиву данных, полученных в подобных исследованиях, и сопоставляет их с новыми данными. Это позволяет сформировать более объективное видение проблемы. Также Людмила Григорьевна рассказала, что, участвуя в ежедневных консилиумах, пытается отобрать пациентов, которым можно было бы предложить какое-то новое, более эффективное лечение, включив в КИ. Кроме того, само по себе участие в КИ дисциплинирует и врача, и пациента — можно сказать, что это обоюдное удовольствие, взаимная польза и клини-

ческая выгода. Показано, что продолжительность и качество жизни выше у пациентов, принимавших участие в КИ, даже если эти исследования не имели отношения к изучению эффективности терапии — например, носили наблюдательный характер или в них изучались методы обследования.

Иммунотерапию спикер назвала настоящим чудом для отдельных групп пациентов с определенными видами опухолей, пришедших в клиническую практику из первых фаз исследований. Оптимальные вид и частота проведения обследований также были установлены в КИ. Мы учимся на них и иногда видим совершенно ошеломительные эффекты, о которых раньше не могли даже мечтать.

Становясь участником КИ, пациент гарантированно получает возможность наблюдения индивидуальным врачом, четкий график визитов и обследований — а это немаловажно. Но иногда бывает непросто объяснить больным, зачем мы предлагаем им войти в КИ. Новые препараты имеют новый профиль токсичности, о котором мы порой сами полностью не осведомлены: та же иммунотерапия является примером. На врача ложится дополнительная ответственность: отследить, правильно оценить и помочь справиться с ситуацией. Нежелательные явления были, есть и будут, и с появлением каждого нового класса препаратов мы будем сталкиваться с новыми проявлениями токсичности.

КИ — огромный мощный механизм, который складывается из бесценного опыта каждого из нас. Участвуя в них, мы спасаем

жизни пациентов не только здесь и сейчас, но и в будущем — в том числе ценой появления токсичности, которую учимся предупреждать, своевременно выявлять и купировать. Эксперты мирового уровня включают в тексты презентаций благодарности пациентам, участвовавшим в КИ, и их семьям, потому что это наше общее дело. Людмила Григорьевна подчеркнула, что большинство больных в ее практике поддерживают идею участия в КИ и получения уникальных возможностей в прямом смысле из будущего.

ВМЕСТЕ С ПАЦИЕНТОМ

Л.Г. Жукова выразила радость по поводу самой возможности проводить КИ и надеется, что со временем их будет все больше и больше. Когда врач предлагает больному участие в КИ, первая мысль, которая должна возникнуть у него, — сказать спасибо доктору за то, что тот обратил внимание на наличие такой возможности и предлагает ее пациенту. Затем он должен четко понять, зачем это делает. Понять, что врач не преследует абсолютно никаких корыстных целей, не собирается ставить эксперимент, а просто хочет помочь еще больше, чем делает это в текущий момент.

Очень важно установить высокий уровень доверия в системе взаимоотношений «врач — пациент», и тогда мы вместе сможем совершать маленькие, но самые настоящие подвиги, каждый раз продвигаясь на шаг вперед в трудной борьбе со злокачественными новообразованиями.

Ольга Безрукова, к.м.н.



Российское общество онкоурологов

Park Inn by Radisson
Pribaltijskaya



XVII

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ

29.09 — 30.09.2022

Ежегодный конгресс РООУ – место интенсивного обмена опытом и знаниями. В научной программе примут участие отечественные лидеры в области онкоурологии, патоморфологии, диагностики и лекарственной терапии ЗНО мочеполовой системы.

Регистрации и детализированная программа – на roou.ru

Санкт-Петербург

4

ИЮНЬ 2022 № 2–3 (48)

Как отразились западные санкции на работе российских онкологов



— **Николай Викторович, заметили ли уже вы и ваши коллеги, ярославские онкологи, первые признаки негативного влияния антироссийских санкций в вашей работе? В чем это проявилось?**

— Прежде чем ответить на этот вопрос, хотел бы охарактеризовать привычные условия работы регионального здравоохранения при оказании специализированной помощи онкологическим больным, причем не только в нашей Ярославской области, но и в целом по России. А они таковы, что обеспечить всех пациентов области оптимальным лечением невозможно из-за отсутствия связи идеально правильных клинических рекомендаций с нормативами финансового обеспечения онкологической помощи. По моему мнению, государство давно самоустранилось от реализации принципа «ВСЕМ больным — всё необходимое», возложив ответственность за это на региональные диспансеры. Поэтому им приходится, образно говоря, натягивать дырявое одеяло то с пяток на голову, то наоборот. В результате подобных действий наилучшее лечение (особенно это касается лекарственной противоопухолевой терапии) небольшая часть пациентов все же получает. Но теперь уже по принципу «ВСЁ — не всем».

— **Какова же тогда участь большинства больных?**

— Поверьте, мы делаем для них все, что в наших силах. Замечу также, что какого-то глобального негативного влияния западных санкций на нашу повседневную работу сегодня не ощущается. Сохраняются отдельные задержки поставок по заключенным контрактам расходных материалов, препаратов и реактивов, но эти перебои пока еще не стали существеннее, чем были в прошлом году. Вот если начнутся существенные задержки или поставки вообще прекратятся, отечественная онкология может откатиться на 20 лет назад, а в чем-то и гораздо больше.

— **Какие действия целесообразно предпринять практическому онкологу, чтобы снизить потенциальное негативное влияние санкционных эффектов на лечение пациентов?**

— Практическому онкологу ничего предпринимать не нужно, потому что у него для этого нет никаких рычагов и инструментов. Да если бы они даже и появились, у меня и моих коллег просто нет возможности отвлекаться на что-то другое от наших повседневных забот в условиях возросшей документальной нагрузки, вечных споров со страховыми компаниями «про запятые» и периодических проявлений

Если условно взвесить вредоносность всех санкционных эффектов по отношению к лечению онкологических больных в России, то первое место займет остановка проводимых в нашей стране международных клинических исследований. Такое мнение высказал в интервью нашей газете Николай Викторович Кислов, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», главный внештатный онколог областного департамента здравоохранения и фармации.

«пациентского экстремизма». Имею в виду намеренные попытки некоторых наших больных получить от онкологических учреждений материальную выгоду с помощью угроз, обращений в СМИ, написания жалоб или подачи судебных исков. Да и мы сами давно уже привыкли выбирать методы лечения конкретного пациента из ресурсов, имеющихся «здесь и сейчас».

— **Как главный внештатный онколог Ярославской области планируете ли какие-то меры в рамках онкологической службы вашего региона, чтобы подготовиться к негативным последствиям санкций?**

— Пока невозможно что-то планировать, ведь, повторю еще раз, я не вижу прямо сейчас негативных санкционных эффектов. Но если санкции все же ударят по нам, будем решать проблемы по мере их возникновения.

— **Какие сложности могут появиться, если ограничительные меры продолжатся? Что будет с обеспечением лекарствами, в том числе генно-инженерными, запчастями для произведенной за рубежом диагностической аппаратуры и т.д.?**

— Вероятный дефицит реактивов для иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований в онкологии сделает принципиально невозможным применение персонализированного подхода к лечению пациентов с теми локализациями, при которых использование таргетной терапии давно уже стало рутинной. Дефицит же современных противоопухолевых импортных препаратов и компонентов для локализованного в РФ производства лекарств приведет к существенному снижению эффективности противоопухолевой терапии. Это, в свою очередь, выразится в уменьшении выживаемости пациентов с метастатическими опухолями и снижении доли излеченных больных при радикальной терапии.

Благодаря государственной программе «Борьба с онкологическими заболеваниями», которая работает с 2019 года, нашему учреждению удалось переоснастить весь парк аппаратов для лучевой терапии, улучшить диагностическую базу, получить оборудование для малоинвазивной хирургии и отделения анестезиологии и реанимации. Всем этим мы сейчас пользуемся без помех. Значительных проблем в этой сфере мы пока не ожидаем, не считая повышения цен на расходные материалы, в чем, по-видимому, виновато усложнение логистики.

— **А что будет с КИ зарубежных противоопухолевых лекарств, в которых участвуют российские пациенты?**

— Эту сферу я бы назвал самой пострадавшей от западных санкций. Все компании-спонсоры, проводившие КИ в стране, с 24 февраля 2022 г. приостановили свою деятельность в плане открытия новых протоколов и дополнительного набора пациентов в уже идущие исследования.

Думаю, что поводом для этого могли стать логистические проблемы и политические установки наших зарубежных партнеров. Я далеко не первый, кто говорит, что КИ в онкологии являются абсолютным благом для пациентов нашей страны, так как позволяют им получать самое современное противоопухолевое лечение и надлежащие обследования без лишних затрат и хлопот. Не секрет, что КИ в онкологии, использующих только плацебо в качестве терапии сравнения, сегодня практически нет. Поэтому и больные из контрольной группы получают качественную и современную терапию, пусть даже и не тем препаратом, который изучается в КИ.



Важно и то, что в условиях КИ пациенты проходили лечение без затрат для российского здравоохранения, в том числе без привлечения средств ОМС. Напротив, онкологические учреждения получали средства за проведенные исследования, которыми мы могли закрывать статьи расходов, не заложенные в тарифы ОМС. Следует особо отметить, что, так как Россия обеспечивала примерно треть данных надлежащего качества для КИ, исключение нашей страны из этого процесса приведет к замедлению (возможно, временному) внедрения в клиническую практику новых противоопухолевых препаратов.

— **Не возникло ли проблем с публикацией ваших научных работ в зарубежных медицинских СМИ?**

— Пока ничего такого не было, и я не слышал от моих коллег, чтобы они сталкивались с подобными трудностями. Сейчас готовится одна статья с моим соавторством для зарубежного журнала, никаких негативных сообщений из его редакции мы не получали.

— **А как насчет участия в зарубежных медицинских форумах?**

— На этой сфере влияние санкций может и не сказаться, ведь пандемия COVID-19 уже два года назад прекратила наше очное участие в международных конференциях. Но в онлайн-формате они продолжают проходить. Отказов по политическим причинам российским онкологам в участии в удаленном режиме в работе

таких мероприятий, насколько мне известно, пока не было. Правда, начались проблемы с оплатой регистрационных взносов, поскольку платежи с банковских карт, выпущенных в России, за рубежом теперь не принимаются.

— **Если условно взвесить вредоносность всех санкционных эффектов, о которых мы говорили, то какой из них представляет наибольшую угрозу для ваших пациентов?**

— Безусловно, это остановка проводимых в России КИ. Из-за того, что часть пациентов уже не смогут получить наилучшую терапию благодаря таким исследованиям, нам придется лечить их в рамках рутинной практики.

— **Если из-за санкций серьезно пострадает лечебная работа, какая помощь от вашего руководства могла бы понадобиться прежде всего?**

— В настоящее время, учитывая состояние нормативно-правового регулирования здравоохранения, ни у отдельных врачей, ни у медицинского учреждения нет легитимных способов обосновать отсутствие возможности обеспечить наилучшее лечение каждому пациенту в соответствии с клиническими рекомендациями. Поэтому, например, мне будет очень трудно обосновать обращение к руководству с просьбой о такой помощи. Но все-таки, если уж придется совсем нелегко, хотелось бы получить помощь и поддержку в этом вопросе, хотя бы временную. Разрешили же АвтоВАЗу продолжить работу по выпуску автомобилей, но уже без систем безопасности! Прошу прощения за грустную иронию...

— **Какое сейчас настроение у вас и ваших коллег в ситуации, когда трудностей в работе, скорее всего, будет становиться все больше?**

— Настроение у нас рабочее, никакой паники нет, хотя некоторая неопределенность ощущается. Хотел бы также подчеркнуть, что наша команда ярославских онкологов работает вместе уже много лет. Проблемы будем решать совместно по мере их поступления.

Скрининг рака яичников: ранее выявление есть, снижения смертности — нет

Масштабное британское клиническое исследование UKSTOCS при участии более 200 тысяч женщин не выявило пользы от ежегодного мультимодального и ультразвукового трансвагинального скрининга на рак яичников. Скрининг не привел к снижению смертности даже у тех пациенток, которым диагноз был поставлен на ранней стадии заболевания.

ТОЧНЫЙ, НО БЕЗУСПЕШНЫЙ

Недавно в Великобритании прошел брифинг для прессы по результатам исследования UKSTOCS, опубликованным в журнале The Lancet. Открывая мероприятие, руководитель исследования доктор медицинских наук Уша Менон (Институт клинических исследований и методологии, Лондон) заявила о своем разочаровании его результатами:

— Это совсем не тот итог, на который мы все рассчитывали и ради которого трудились в течение многих лет вместе с участницами нашего клинического исследования UKSTOCS, результаты которого я бы назвала парадоксальными. Ведь это было первое за всю историю онкогинекологии КИ, показавшее, что скрининг может с высокой точностью выявлять рак яичников (РЯ), в том числе и на ранних стадиях. Подобным достижением можно было бы по праву гордиться, потому что столь агрессивное злокачественное новообразование (ЗНО), как рак яичников, с 10-летней выживаемостью не более 35 %, достаточно сложно диагностировать на I–II стадии. По статистике, более половины случаев РЯ выявляются на поздних этапах, мы же научились с помощью скрининга обнаруживать объемные образования яичников на начальной стадии их развития. Казалось бы, есть чему радоваться! Но выяснилось, что наше масштабное и тщательно выполненное исследование не помогло спасти жизни его участниц. Поэтому мы пока не можем рекомендовать проведение каких-либо скрининговых обследований на РЯ для женского населения в целом.

Поддерживая сказанное профессором У. Менон, один из авторов КИ доктор медицинских наук Ян Джейкобс (Университет Нового Южного Уэльса, Сидней, Австралия), который сам руководил ходом UKSTOCS с 2001 по 2014 год, признал, что, «к сожалению, этот на первый взгляд весьма успешный скрининг не повлиял на смертность от РЯ».

ИТОГИ UKSTOCS

В КИ приняли участие 202 562 женщины в постменопаузе в возрасте от 50 до 74 лет. Их отобрали через Национальную службу здравоохранения (NHS) в Англии, Уэльсе и Северной Ирландии. Женщины, участвовавшие в исследовании, были рандомизированы в три группы: контрольную, обходившуюся без скрининга, и две исследовательских, участницы которых ежегодно проходили обследование с помощью ультразвукового трансвагинального или мультимодального сканирования (УТС и ММС соответственно). Перед сканированием у испытуемых брали анализ крови на онкомаркер СА-125. Повышенные концентрации СА-125 ассоциируются с высоким риском наличия рака яичников, и данный онкомаркер широко используется при мониторинге эффекта терапии у больных с уже установленным диагнозом. Однако в связи с тем, что этот гликопротеин присутствует в эндометрии, плевре, перикарде, поджелудочной железе, бронхах и других органах, чувствительность и специфичность определения СА-125 с целью раннего выявления РЯ далека от 100 %. Именно поэтому его определение в качестве самостоятельного метода скрининга

не используется, и в надежде на повышение эффективности диагностики исследователи добавили к нему ультразвуковые методики обследования.

Первичной конечной точкой КИ UKSTOCS считалась смерть от РЯ или рака маточных труб (РМТ). При среднем сроке наблюдения 16,3 года уровень смертности по этим двум причинам был достаточно близким в трех группах и составил примерно 1,0 % (различия недостоверны). Также недостоверно различались показатели смертности между подгруппами больных РЯ и РМТ, составляя примерно 0,6 %.



Рак яичников, агрессивное новообразование с 10-летней выживаемостью не более 35 %, выявляется на I–II стадии менее чем в 50 % случаев. Скрининг улучшает диагностику, но не выживаемость

Результаты исследования оказались неожиданными и разочаровывающими еще и потому, что с помощью ММС успешно выявлялись ранние стадии заболевания, для которых показатели выживаемости после проведенной терапии были заметно лучше, чем в контрольной группе. Через 9,5 года после окончания скрининга частота встречаемости I стадии РЯ в подгруппе ММС была на 47,2 % выше, чем в контрольной группе, а частота заболевания, выявляемого на IV стадии, оказалась на 24,5 % ниже.

В целом частота рака I или II стадии была на 39,2 % выше, а частота рака III или IV стадии — на 10,2 % ниже в подгруппе ММС по сравнению с группой, не проходившей скрининг. Частота выявления РЯ III стадии в результате скрининга изменилась незначительно. В подгруппе УТС наблюдалась примерно такая же картина, как в подгруппе ММС. Таким образом, однозначно более частое выявление опухолей на ранних стадиях в группах, проходивших скрининг, не транслировалось в снижение смертности от заболевания.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Почему же скрининг, приведший к более раннему выявлению болезни, оказался неэффективным в отношении снижения смертности от нее? Рассуждая о том, по каким причинам

ранняя диагностика РЯ не привела к снижению смертности для участниц КИ в целом, Уша Менон напомнила, что РЯ достаточно агрессивен и, возможно, методы лечения, доступные более 10 лет назад, когда проводилось исследование, уступали в эффективности современной противоопухолевой терапии.

По словам одного из руководителей исследования UKSTOCS Махеша Пармара (Институт клинических исследований и методологии, Лондон), в последнее десятилетие действительно был достигнут значительный прогресс в лечении метастатического РЯ.

— Наше исследование показало, что скрининг малоэффективен для женщин, у которых нет никаких признаков РЯ, — заявил М. Пармар. — Однако у пациенток с уже имеющимися симптомами болезни ее ранняя диагностика в сочетании с современным лечением могут существенно улучшить как качество жизни, так и результаты лечения.

Авторы исследования также подчеркнули, что в нем участвовали практически здоровые женщины без симптомов РЯ и семейного анамнеза данного заболевания. Что же касается американок, относящихся к группе высокого риска по этому ЗНО, то таким пациенткам ММС проводилось каждые 3–4 месяца, а при необходимости выполнялось безотлагательное хирургическое вмешательство. Все эти меры привели к значительному сокращению числа женщин, у которых диагностировались запущенные стадии РЯ.

НЕ ПЕРВОЕ РАЗОЧАРОВАНИЕ

«UKSTOCS — не первое крупное исследование, показывающее, что ежегодный скрининг на РЯ не приводит к снижению смертности в течение длительного периода наблюдения», — отметили доктор Лорен Гурвиц (Национальный институт рака, Роквилл, штат Мэриленд, США) и ее коллеги в сопроводительной редакционной статье

к публикации результатов КИ UKSTOCS в журнале The Lancet.

Первым рандомизированным контролируемым исследованием (РКИ) скрининга РЯ с оценкой смертности не только от этого заболевания, но и от рака простаты, легких и колоректального рака было PLCO. В этой работе более 68 тысяч женщин были рандомизированы в группу, ежегодно проходившую тестирование на онкомаркер СА-125 в сочетании с УТС, или в контрольную группу, которая подобные обследования не проходила.

«По итогам наблюдения, продолжавшегося в среднем 12,4 года, скрининг не привел к снижению смертности от РЯ», — отметила Л. Гурвиц. Кроме того, почти 10 % женщин в группе скрининга был поставлен ложноположительный диагноз. Значительная часть этих участниц РКИ PLCO без необходимости подверглась хирургическому вмешательству.

Общим недостатком исследований UKSTOCS и PLCO было то, что в них не анализировали смертность в зависимости от гистологических типов РЯ. Например, такого гистотипа, как наиболее распространенный и агрессивный высокозлокачественный серозный РЯ, отметили эксперты в редакционной статье. Они согласились с авторами исследования UKSTOCS в том, что альтернативные подходы к скринингу, нацеленные на потенциальных пациенток из группы повышенного риска, а не на женщин из общей популяции, могут оказаться более эффективными в плане снижения смертности от РЯ, а также будут способствовать сокращению числа ложноположительных результатов.

— Создание эффективных моделей скрининга на РЯ пока труднодостижимо, но это не безнадежное дело. Просто нужно работать дальше и верить в успех, — заключили Лорен Гурвиц и ее коллеги. Однако мы оставляем за собой право не согласиться с ними. Если ежегодная процедура, которая заставляет женщину изрядно понервничать в ожидании результата, не снижает смертность от РЯ, но при этом приводит каждую десятую участницу скрининга на операционный стол из-за ложноположительной диагностики, то такой скрининг полезным никак не назовешь. Хотя, возможно, обследование на РЯ в целевых группах действительно окажется более результативным.

От себя хотелось бы добавить, что данное исследование — классический аргумент в пользу того, что ранняя постановка диагноза не всегда является эквивалентом снижения смертности. В связи с этим «профилактическая доктрина», которая превалирует в онкологической службе нашей страны, должна все же опираться на четкие доказательства реального влияния раннего выявления соответствующего заболевания на смертность, а не исходить из того, что любая методика, позволяющая обнаружить рак как можно раньше, является априори полезной для пациента и системы здравоохранения..

Вадим Кириллов, к. м. н.

Пролголимаб вошел в московский перечень препаратов для противоопухолевой терапии

На сайте столичной мэрии 5 мая 2022 года появилось сообщение о том, что возглавляющий ее Сергей Собянин подписал постановление о включении отечественного препарата пролголимаб в перечень лекарств, применяемых для терапии онкологических заболеваний.

ИСТОРИЯ УСПЕХА

Опубликованная пресс-службой мэрии новость звучит следующим образом: «Правительство Москвы дополнило перечень лекарственных препаратов, применяемых для лечения онкологических заболеваний. В него включили отечественный препарат пролголимаб — концентрат для приготовления раствора для инфузий. Соответствующее постановление подписал Сергей Собянин. Пролголимаб применяется в рамках иммунотерапии для лечения взрослых пациентов, у которых выявлена меланوما (злокачественное заболевание кожи). Высокую эффективность и хорошую переносимость препарата подтверждает реальная клиническая практика. Решение о применении пролголимаба в городском здравоохранении было принято по предложению Московского онкологического общества. Потенциальное количество пациентов, которым показано назначение пролголимаба в 2022 году, составляет около 180 человек».

За скупыми строчками официального сообщения стоят судьбы реальных людей, которым будет предоставлена возможность получить жизненно необходимое противоопухолевое лекарство, а также история успеха отечественного высокотехнологичного препарата пролголимаб (Фортека® от компании «Биокад»). Это первый оригинальный PD-1-ингибитор класса

IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом для лечения взрослых пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой.

Пролголимаб — это человеческое моноклональное антитело (иммуноглобулин изотипа IgG1), специфически связывающее рецептор программируемой клеточной смерти PD-1 и блокирующее его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2

ДВОЙНАЯ БЛОКАДА

Fc-фрагмент пролголимаба модифицирован с целью предотвращения цитотоксического действия на клетки-мишени, экспрессирующие белковый рецептор PD-1 — контрольную точку иммунного ответа, который ограничивает активность Т-лимфоцитов. Опухолевые клетки могут использовать сигнальный путь PD-1 для ингибирования Т-клеточного иммунного ответа. Являясь высокоаффинным антителом к PD-1-рецептору, пролголимаб осу-

ществляет двойную блокаду сигнального пути PD-1, включающего лиганды PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или иммунных клетках. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пролголимаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты, а вместе с ними и противоопухолевый иммунитет.

Эффективность и хорошая переносимость препарата подтверждены результатами клинического исследования MIRACULUM. В него вошли 126 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой из России и Белоруссии. Полный или частичный ответ на терапию наблюдался у 48 % больных, получавших пролголимаб в качестве первой линии терапии в режиме дозирования 1 мг/кг 1 раз в 2 недели. У большинства ответивших на лечение ответ сохранялся на протяжении всего срока наблюдения. 12-месячная выживаемость без прогрессирования в данной группе пациентов составила 44,6 %, а общая выживаемость достигла 71,8 %. Исследование также показало, что пролголимаб обладает благоприятным профилем безопасности с низкой частотой отмены терапии из-за нежелательных явлений (3,2 %).

ЖИЗНЕННО ВАЖНЫЙ

С 2021 года пролголимаб входит в утверждаемый правительством РФ список жизненно

необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Он также был включен в федеральную целевую государственную программу «14 высокозатратных нозологий» (14 ВЗН) — в отличие от ниволумаба и пембролизумаба, которые тоже претендовали на вхождение в нее. Однако комиссия Минздрава РФ не стала рассматривать заявки на их включение из-за ограниченности бюджета ВЗН.

В декабре 2021 года правительство Москвы утвердило постановление, расширяющее программу обеспечения онкологических пациентов современной лекарственной терапией. Запущенная еще в 2019 году программа изначально предполагала поддержку противоопухолевыми препаратами больных с шестью диагнозами: меланомой, раком молочной железы, предстательной железы, почки, бронхов и легкого, а также колоректальным раком. В расширенной версии появились четыре новые разновидности злокачественных новообразований: мочевого пузыря, яичника, желудка, головы и шеи. С учетом включения пролголимаба в список закупаемых Москвой противоопухолевых лекарств сегодня в перечень программы входит 91 препарат.

Ирина Ковалева



ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить

Первый* PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом¹

Позволяет** достичь **ЧОО у 49%, 24-месячной ВБП 42% и 24-месячной ОВ 64%** в 1 линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи^{2,3}

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели⁴



FORTECA — FOR T-Effectors Cells (англ.) — для Т-эффекторных клеток

Forta (лат.) — шанс

ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.

* зарегистрированный. ** при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели

1. S.A. Touloumis et al. / Journal of modern oncology, 2020; 19 (6): 5-12.
2. Строгановский Д.П., «Эффективность препарата пролголимаб — что нам известно». XI Петербургский международный онкологический форум «Зеленая книга», 25-28 июня 2020.
3. Touloumis S, Demidov L et al. Novel PD-1 inhibitor prologolimaab expanding anti-metastatic melanoma therapy choice. European Journal of Cancer. Vol. 146, 15229-15232, MAY 01, 2021.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®, регистрационное удостоверение ЛП-08075 от 16.04.2021.

BIOSCAD

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОБЯЗАТЕЛЬНО СТОИТ ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

RUH-0100003800023.2021
Реклама

Эти многострадальные «офф-лейблы»

По инициативе Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака» 25 мая 2022 года состоялся круглый стол по вопросам клинических рекомендаций (КР) и стандартов медицинской помощи (СМП) в онкологии под названием «Рак молочной железы: медицина, финансы и право».

Полина Георгиевна ГАБАЙ
К.ю.н., адвокат, вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака» и учредитель юридической компании «Факультет медицинского права»



Баходур Шарифович КАМЛОВ
К.м.н., президент фонда «Вместе против рака», шеф-редактор газеты «Онкология Сегодня»



КРУГЛЫЙ СТОЛ ПО ПРАВОВЫМ ВОПРОСАМ

Круглый стол по разбору КР в онкологии — это цикловое мероприятие, организуемое Фондом поддержки противораковых организаций «Вместе против рака» и общественными противораковыми организациями — непосредственными разработчиками КР. Стратегическая задача совещания состояла в выработке системной позиции для совершенствования системы нормативно-правового регулирования онкологической помощи в связи с внедрением КР и формированием на их основе программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (МП). Выводы круглого стола легли в основу экспертного заключения, которое будет учтено разработчиками при формировании итоговой редакции КР.

Аудитория круглого стола состояла из онкологов, онкомаммологов, химиотерапевтов, морфологов, молекулярных генетиков, лучевых терапевтов, радиологов и прочих специалистов.

- В ходе мероприятия были проведены:
- анализ текущих клинических рекомендаций «Рак молочной железы» (РМЖ) от 2021 года и проекта их обновления;
 - разбор действующих положений и планируемых изменений диагностики и лечения пациентов с РМЖ;
 - обзор и сравнение рекомендаций по лечению РМЖ в России и за рубежом;
 - оценка положений КР на предмет соответствия стандарту МП при РМЖ;
 - рассмотрение правовых аспектов оказания помощи на основе КР, статус стандартов МП, финансовые и правовые аспекты оплаты лечения пациенток с РМЖ;
 - обсуждение особенностей оплаты МП при лечении пациенток с РМЖ в системе ОМС, а также новых подходов к этому вопросу в 2022 году.

ПИРАМИДАЛЬНОЕ ЗДАНИЕ

В своем докладе «Правовой анализ положений КР по раку молочной железы, проекта КР и стандарта МП в разрезе лекарственной терапии» П.Г. Габай рассказала о множестве несостыковок между основополагающими документами, которые регулируют практику применения противоопухолевых препаратов в РФ, а также о проблемах, которые из-за этого возникают у практикующих онкомаммологов:

— Согласно статье 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»

от 21.11.2011 г. МП в нашей стране осуществляется в соответствии с положением об организации такой помощи, порядком ее оказания на основе КР и с учетом стандартов МП (СМП). Хотя клинические рекомендации, в отличие от СМП, не являются нормативно-правовым документом, их роль в лечении РМЖ очень велика. Фактически все основные документы, регламентирующие терапию этого и других онкологических заболеваний, вытекают из КР. Именно на основе данных рекомендаций создаются СМП и их базовая часть с усредненными показателями частоты предоставления и кратности применения медицинских услуг, вошедших в соответствующую номенклатуру. Только после формирования таких стандартов (уже на основе другого приказа МЗ РФ) устанавливается страховое обеспечение больных в соответствии с базовой программой ОМС или же формируется программа госгарантий гражданам страны со стороны правительства в области медицины.

справка

Применением off-label (вне инструкции) считается намеренное использование лекарства вне соответствия с его общей характеристикой или инструкцией по его медицинскому применению (решение Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»)



В результате мы имеем здание, где первый этаж — это КР, второй — СМП, а третий — программа ОМС. И очень жаль, что это сооружение имеет форму пирамиды. Ее основание — КР — очень широкое, поскольку сюда включены очень многие виды лечения. Но лишь малая их толика добирается до верхушки пирамиды, то есть до программы ОМС. Это в первую очередь относится к инновационным технологиям. Еще более досадно, что нередко препараты не попадают в программу ОМС не из-за дефицита финансирования, а из-за бюрократических проволочек.

СЕРЬЕЗНЫЕ НЕСООТВЕТСТВИЯ

— Сейчас действуют отечественные КР по РМЖ, утвержденные 28.01.2021 г., а также шесть уже устаревших СМП по этому заболеванию, — сообщила Полина Георгиевна. — Обсуждаются проекты новых КР и СМП по РМЖ. Хочу рассказать о проведенном нами анализе, для которого выбрали только действующие КР и проект обновленных СМП. Ожидается, что они вступят в силу уже до начала 2023 г. В данном проекте СМП и действующих КР перечень препаратов, применяемых при РМЖ, совпадает во многом, но не во всем. Исключение составляет немалая группа лекарств, на которых я бы и хотела остановиться. Также остается серьезным и несоответствие СМП и КР по включенности ряда препаратов в них и в клинико-статистические группы (КСГ).

Например, КР предусматривают несколько схем лечения препаратами цисплатина и карбоплатина — как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях. В действующем на сегодня описании КСГ данные препараты присутствуют, но их нет в проекте СМП. Также в КР предусмотрена схема монотерапии этопозидом, применяемая при рецидивирующем и метастатическом РМЖ. В проекте стандарта СМП данный препарат отсутствует, а в КСГ такая схема предусмотрена лишь для дневного стационара. При этом этопозид может назначаться только «офф-лейбл», поскольку согласно инструкции РМЖ не является показанием к его назначению.

РАСХОЖДЕНИЯ МЕЖДУ ДОКУМЕНТАМИ

Спикер предложила обратиться к противоопухолевым гормональным препаратам и антагонистам гормонов. В КР при лечении метастатического HER-2-отрицательного РМЖ предусмотрено применение прогестеронов, в том числе медроксипрогестерона и мегестрола. В проекте СМП их нет, а вот в КСГ 2022 года не указан только мегестрол. Медроксипрогестерон же представлен, но лишь в схеме дневного стационара с дозировкой 200–250 мг ежедневно. В то же время согласно КР медроксипрогестерон используется в дозах 500–1000 мг.

Клиническими рекомендациями и проектом СМП предусмотрены схемы лекарственной терапии, включающие фулвестрант + аллилизин, альбумин конъюгированный паклитаксел (наб-паклитаксел) + атезолизумаб, эксеместан вместе с эверолимусом. В КСГ 2022 года данные схемы отсутствуют. А это значит, что лечение данными средствами не может быть оплачено. Также КР допускают применение фулвестранта в дозе 500 мг в сочетании с трастузумабом в дозе 2 мг/кг. Данные препараты в указанной дозировке включены в проект СМП, но их нет в КСГ. В КСГ 2022 г. также не упоминается о применении у пациенток с РМЖ эксеместана, летрозоло и торемифена, хотя в КР эти средства присутствуют.

В КР и проект СМП вписаны схемы терапии летрозолом, а также эксеместаном в сочетании с аналогами гонадотропин-рилизинг гормона либо в комбинации с ингибиторами протеинкиназы, в том числе с палбоциклибом, рибоциклибом и абемациклибом. Однако в КСГ комбинированные схемы с данными препаратами отсутствуют, хотя допускается лечение каждым по отдельности.

— Одним словом, — подытожила П.Г. Габай, — расхождений много, и они создают немало проблем в работе онкологов.

СОПРОВОЖДЕНИЕ БЕЗ ОПЛАТЫ

Спикер предложила ознакомиться с ситуацией, в которую попали препараты сопроводительной терапии (СТ), применяемой вместе с основным лечением больных РМЖ. В КР и СМП включено множество средств из этой группы. Это фамотидин, дексаметазон, золедроновая, помидроновая, ибандроновая и клодроновая кислоты, колекальциферол, кальция карбонат. Ни одного из этих лекарств в КСГ нет. А потому СТ этими препаратами онкологическим учреждениям оплачиваться не будет. Несовпадения между КР, проектом СМП и КСГ относительно сопроводительной терапии сегодня настолько велики, что пора разработать собственные клинические рекомендации по такому лечению с последующей четкой их стыковкой с СМП и КСГ.

— Хотела бы остановиться подробнее на правовой ситуации с препаратом сопроводительной терапии деносуаба, — сказала П.Г. Габай. — КР предусматривают назначение этого препарата (120 мг/кг 1 раз в месяц) дополнительно к основной противоопухолевой терапии пациенткам с распространенным РМЖ, чтобы уменьшить осложнения костного метастазирования. Та же дозировка деносуаба в качестве средства СТ указана и в проекте СМП. Зато в КСГ ничего подобного нет. Для деносуаба приведены совершенно другие показания, причем как для лечебного, а не сопроводительного препарата. К сожалению, тарифы для оплаты такой терапии на основании расчетов КСГ заметно ниже, чем если бы деносуаб применялся как сопроводительное средство.

В КСГ узаконена схема, в которой деносуаб назначается в дозе 120 мг в 1, 8, 15 и 28-й дни терапии первого месяца, а затем 1 раз в 28 дней

каждого последующего месяца. Данная дозировка указана для лечения гигантоклеточной опухоли кости в инструкции к препарату и в КР «Саркомы костей». Также в КСГ говорится, что лечение деносумабом может назначаться только при заболеваниях, соответствующих кодам по МКБ-10 C40–C41 (ЗНО костей и суставных хрящей), что заметно сужает область применения этого средства.

В отношении несовершеннолетних, включая детей с онкологической патологией, статус препаратов «офф-лейбл» уже почти урегулирован. Сообщество врачей и медицинских юристов надеется, что то же самое произойдет и в отношении взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями

НЕЗАКОННОЕ ДЕЙСТВИЕ

— Я уже рассказала вам, — продолжила Полина Георгиевна, — о препарате этопозиде, который не показан при РМЖ, а потому может применяться в борьбе с этим заболеванием только «офф-лейбл». Заодно КР по РМЖ предусматривают более 40 схем терапии препаратами, назначаемыми таким же образом.

Проблема использования «офф-лейбл» продолжает оставаться актуальной для многих нозологических групп, но особенно — для противоопухолевых препаратов. Достаточно вспомнить три главных критерия их применения в указанном формате, актуальных для многих больных РМЖ. Во-первых, это наличие у пациентки тяжелого жизнеугрожающего заболевания. Во-вторых, отсутствие специфических средств лечения. В-третьих, ситуация, когда анализ научной литературы позволяет предположить, что благодаря данному препарату у женщины может быть достигнут лечебный или паллиативный эффект.

Казалось бы, статусом «офф-лейбл» наделены многие «лекарства последней надежды» для онкологических больных, а потому не должно быть никаких бюрократических препятствий к их назначению. Но обратимся к регуляторным документам по лекарствам. В рамках «офф-лейбл» в КР и проекте СПМ предусмотрены следующие комбинации препаратов для терапии пациенток с РМЖ: циклофосфамид + метотрексат, лапатиниб + трастузумаб, а также монотерапия капецитабином. Однако в классификаторе КСГ на 2022 год данные алгоритмы терапии предусмотрены только в дневном стационаре, что значительно сокращает возможность их применения в рамках оплачиваемого лечения.

Использование указанных препаратов «офф-лейбл» вне дневного стационара в перечне КСГ рассматривается как незаконное, а также как намеренное и неосторожное нарушение инструкции. Строгость подобных ограничений объясняется тем, что при слишком вольном режиме назначения препаратов «офф-лейбл» можно не совпасть с инструкциями к применению, показаниями к использованию либо режимом дозировки. Или же появляется риск назначения лекарства без учета противопоказаний, перечисленных в инструкции.

НУЛЕВОЙ РЕЗУЛЬТАТ

До самого конца 2010-х правовой статус «офф-лейбл» не был определен должным образом для многих препаратов, назначаемых пациентам с РМЖ. Совокупность норм, настаивающих на том, что применение лекарства должно осуществляться в строгом

соответствии с инструкцией и никак иначе, оставалась несокрушимой.

— Но наконец, — сообщила эксперт, — наши законодатели сделали первый шаг на пути к нормативно-правовому урегулированию данной проблемы. В приказе Минздрава РФ от 28.02.2019 №103н появилось указание на возможность легитимного включения

препаратов и схем лечения «офф-лейбл» в КР с пометкой «#». К сожалению, несмотря на то что в КР нового образца 2019–2022 годов уже появилось множество таких «решеток», это никак не отразилось на правовых основах включения лекарств с подобной маркировкой в КСГ, СМП и систему ОМС.

В 2019 году вышел еще один приказ Минздрава, утверждающий, что статус «офф-лейбл» не препятствует ни оплате лечения препаратом по ОМС, ни добавлению этого средства в систему КСГ. Однако и этот приказ о препаратах «офф-лейбл» еще не сделал их применение законным.

Наконец, 30.12.2021 г. был принят Федеральный закон №482-ФЗ. Его подготовка была поддержана руководством НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и вице-спикером Госдумы Ириной Яровой. Данным актом были внесены изменения в базовый федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан РФ». Благодаря этим долгожданным поправкам с 1 июля 2022 года у детей с онкологическими заболеваниями все официально зарегистрированные препараты могут быть использованы в клинической практике, в том числе и в соответствии с неутвержденными характеристиками, то есть со статусом «офф-лейбл».

Правда, появилось и распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 г. № 1180-р, по которому лекарства со статусом «офф-лейбл» войдут в КР и СМП детям только при условии их соответствия определенным требованиям того же правительства. Требования же эти на сегодня еще не утверждены.

Известно также, что послабления коснутся лишь определенной группы заболеваний, перечень которых утвержден в данном подзаконном акте. Список из 21 пункта, включающий патологии, в борьбе с которыми назначаются такие лекарства, уже опубликован. Это злокачественные и доброкачественные новообразования, инфекционные и паразитарные болезни, гематологическая и эндокринная патология, расстройства питания, нарушения обмена веществ, психические и другие заболевания.

Получается, что в отношении несовершеннолетних, включая детей с онкологической патологией, статус «офф-лейбл» уже почти урегулирован. Профессиональное сообщество врачей и медицинских юристов очень надеется, что и в отношении взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями применение препаратов «офф-лейбл» уже не долго будет оставаться вне правового поля.

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 ONC to day

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

Реклама

«ЧАС ОНКОЛОГИИ С ПОЛИНОЙ ГАБАЙ»

проект создан Фондом поддержки противораковых организаций в партнерстве с юридической компаний «Факультет медицинского права»

Габай Полина Георгиевна

к.ю.н., адвокат, учредитель юридической компании «Факультет Медицинского Права», вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», член Союза журналистов России, Международной федерации журналистов

«Час онкологии с Полиной Габай» – регулярный цикл видеоэфиров, посвященных правовым и острым вопросам оказания и организации онкологической помощи. Целый час в прямом эфире адвокат Полина Габай и приглашенный гость-эксперт отвечают на вопросы слушателей, разбирают насущные задачи и кейсы, дают актуальные советы. Также адвокат делает краткий обзор по самым важным изменениям в сфере медицинского законодательства.

ВРЕМЯ ЭФИРОВ: каждую вторую среду месяца 18.00–19.00 по московскому времени Youtube-канал «Вместе против рака»

Реклама

Повышают ли мобильные телефоны риск развития новообразований головного мозга?

Найти ответ на этот вопрос ученые пытаются на протяжении многих лет. Интерес к данной проблеме с новой силой всколыхнул запуск мобильных технологий пятого поколения (5G). Так есть ли все-таки связь между активным использованием смартфонов и опухолями мозга? О чем говорят результаты исследований?

ВОЛНЕНИЯ ИЗ-ЗА ВОЛН

Мобильные телефоны излучают радиочастотные микроволны. Когда трубку прикладывают к уху, они проникают вглубь головного мозга (ГМ) по крайней мере на несколько сантиметров. Поглощаясь тканями, микроволны могут преобразовываться в тепловую энергию и вызывать термическое повреждение клеток, причем наибольшему воздействию подвергаются височные и теменные доли.

Эта информация вызвала серьезное беспокойство у экспертов Международного агентства по изучению рака (МАИР; фр. Centre International de Recherche sur le Cancer, CIRC) — межправительственного учреждения, входящего в состав Всемирной организации здравоохранения. Его функции заключаются в проведении и координации исследований причин развития онкологических заболеваний. Опасаясь, что пользователи мобильных телефонов могут столкнуться с повышенным риском развития опухолей мозга, МАИР классифицировало радиочастотные волны как потенциально канцерогенные и инициировало ряд исследований в этой области.

Тревогу экспертов, в частности, вызвали данные о том, что со все более широким распространением мобильных телефонов среди населения в последние 20–25 лет вдвое возросло число случаев мультиформной глиобластомы (МГБ). На счету этой наиболее часто встречающейся и агрессивной формы злокачественных новообразований (ЗНО) центральной нервной системы (ЦНС) — до 52 % первичных опухолей ГМ и до 20 % всех внутричерепных объемных процессов. Закономерна ли такая связь или это просто случайное совпадение? На данный вопрос попытались ответить британские ученые, опубликовавшие результаты своих исследований в Journal of Environmental and Public Health.

НЕОДНОЗНАЧНЫЕ ВЫВОДЫ

Авторы данной работы проанализировали почти 80 тыс. случаев ЗНО ГМ в Великобритании за 20 лет. Если в 1995 году МГБ была диагностирована у 1250 англичан, то к 2015 году ежегодная заболеваемость выросла почти до 3000, что составило 2,4 и 5 человек на 100 тысяч населения соответственно. Как поясняют авторы работы, увеличение распространенности МГБ долгое время оставалось незамеченным из-за сокращения случаев других ЗНО ГМ. Преимущественная локализация МГБ в передней части височной доли, по словам исследователей, вызывает подозрение, что возникновению опухоли могли способствовать мобильные и беспроводные телефоны.

«Сама по себе наша работа не была связана с сотовыми телефонами, она касалась именно опухолей ГМ, — подчеркнул Аласдер Филиппс, ведущий автор исследования. — Однако наиболее вероятной причиной их возникновения выглядят именно телефоны». Впрочем, добавляет он, хотя глиобластомы встречаются чаще других ЗНО ГМ,

в популяции они достаточно редки. Даже если использование мобильных телефонов повышает вероятность их образования, серьезных поводов для беспокойства нет. «Риск того, что именно у данного конкретного человека разовьется опухоль мозга, очень низкий, — отмечает Филиппс. — Чтобы свести его к минимуму, я бы посоветовал пользоваться гарнитурой при продолжительных звонках».

Директор отделения медицинской физики и клинической инженерии Оксфордского университета Малкольм Сперрин считает, что авторы статьи привели слишком маленькую выборку пациентов и у них недостаточно статистических данных, чтобы выявить причины роста распространенности МГБ. «Исследование не доказывает, что этот рост вызван использованием мобильных телефонов, — утверждает эксперт. — В то время как за исследуемый период число владельцев аппаратов сотовой связи возросло с 15 % до 95 %, мы не видим такого же увеличения распространенности ЗНО ГМ. Это говорит о том, что даже если использование мобильных телефонов и повышает риск развития опухолей ЦНС, то очень слабо».

По мнению рецензентов данной статьи, «предположение о связи между ЗНО ГМ и использованием мобильных телефонов остается спекулятивным и не должно умалять пользы изменений образа жизни, которые, как известно, снижают риск развития опухолей (переход на здоровое питание, отказ от алкоголя и курения)».

ОПЫТЫ НА ГРЫЗУНАХ

Недавнее масштабное исследование, проведенное в США, также не дало однозначного ответа на вопрос о вреде мобильных телефонов. Ученые использовали более 3000 мышей и крыс обоих полов и разного возраста в ходе двухлетнего эксперимента. Находившихся в специальных камерах грызунов по 9 часов в день подвергали воздействию микроволн, аналогичных излучению мобильных телефонов. В результате у самцов крыс развивались злокачественные невриномы в области сердца, а само оно страдало у грызунов вне зависимости от пола. Однако исследования, касающиеся воздействия излучения на организм человека, не выявили связи между частотой использования мобильных телефонов и ростом риска развития неврином.

У подопытных животных также появлялись опухоли других органов — мозга, печени, предстательной и поджелудочной железы, но авторы работы не могут с уверенностью сказать, были ли эти опухоли вызваны излучением. Учитывая противоречивость результатов, а также тот факт, что исследование проводилось на мышах и крысах, не следует автоматически экстраполировать полученные данные на людей, отмечает его руководитель профессор Джон Бухер. «На данный момент мы не можем с уверенностью что-то утверждать, — заявил он. — Лично я пользуюсь мобильным телефоном так же, как и прежде».

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Возможно, связь между использованием мобильных телефонов и развитием опухолей мозга не была установлена, потому что большинство исследований, которые изучали этот вопрос, были ретроспективными. В них включали пациентов с уже установленным диагнозом ЗНО ГМ, сообщавших, что пользовались мобильными телефонами. Это означает, что результаты таких работ могли оказаться необъективными. Поэтому исследователи из Oxford Population Health и МАИР предприняли новое масштабное проспективное исследование, которое опровергло гипотезу о канцерогенном действии излучения мобильных телефонов на головной мозг. Результаты этой работы опубликованы в апрельском выпуске Journal of the National Cancer Institute.

Ее авторы изучали данные текущего британского научного проекта «Обследование миллиона женщин» (Million Women Study), в котором участвует каждая четвертая англичанка, рожденная в период с 1935 по 1950 год. Около 776 тысяч участниц заполнили опросник об использовании мобильного телефона в 2001 г., половина из них ответили на аналогичные вопросы в 2011 году. Также были проанализированы медицинские данные этих женщин за 14 лет: оценивался риск развития глиомы, акустической невриномы (невриномы слухового нерва), менингиомы, опухолей гипофиза и глаз.

К 2011 году почти 75 % участниц исследования в возрасте 60–64 лет пользовались мобильными телефонами, в группе 75–79 лет этот показатель был ниже 50 %. За 14 лет у 3268 (0,42 %) женщин были выявлены ЗНО ГМ, что статистически значимо не отличается от показателя в общей популяции. Не было обнаружено существенной разницы в риске развития опухоли мозга между теми, кто никогда не пользовался мобильным телефоном, и делавшими это очень активно. У тех и других с равной частотой развивались ЗНО височной и теменной долей, которые являются наиболее уязвимыми областями ГМ.

Также не было выявлено разницы в риске развития глиомы, акустической невриномы, менингиомы, опухолей гипофиза или глаз. Риск развития любой из этих опухолей не увеличивался у тех, кто пользовался мобильным телефоном ежедневно, разговаривал по нему не менее 20 минут в неделю и/или имел дело с сотовой связью больше 10 лет. Частота возникновения правосторонних и левосторонних опухолей у пользователей мобильных телефонов была одинаковой, хотя подавляющее большинство из них прикладывают трубку к правому уху.

Соавтор данного исследования доктор Кирстин Пири из Оксфордского отдела эпидемиологии рака (Oxford Population Health's Cancer Epidemiology Unit) считает, что результаты данной научной работы однозначно свидетельствуют о том, что использование мобильных телефонов в обычных

условиях не повышает риск развития опухолей мозга. В британское исследование не включали детей и подростков, но в других странах изучали влияние мобильных телефонов на вероятность развития опухолей мозга в этих группах и не обнаружили никакой связи.

НЕ ВСЕ ТАК ПРОСТО

«Это долгожданное хорошо продуманное проспективное исследование не выявило причинно-следственной зависимости между мобильными телефонами и новообразованиями ЦНС, поставив точку в данном вопросе», — прокомментировал полученные результаты профессор Малкольм Сперрин, коллега Кирстин Пири из Оксфордской университетской больницы, который не участвовал в этой работе. Однако на самом деле с ее результатами все обстоит не так просто, как хотелось бы. Важным недостатком исследования является участие в нем одних только женщин среднего и старшего возраста, которые обычно говорят по мобильному устройству меньше, чем молодые женщины и мужчины. Кроме того, в когорте этого исследования использование сотовых телефонов было низким: лишь 18 % пользователей беседовали по ним в течение 30 минут и больше каждую неделю.

Выходит, рано ставить точку в череде из более чем 30 эпидемиологических исследований, авторы которых пытались доказать или опровергнуть канцерогенный эффект мобильных телефонов? Так считает доктор Девра Дэвис, президент Фонда охраны окружающей среды, член Американской коллегии эпидемиологии онкологических заболеваний, которая подвергла резкой критике результаты вышеописанной работы.

«Исследования, которые опираются на устаревшие данные, опасны тем, что они не учитывают, насколько активно люди пользуются сотовыми телефонами сегодня, — сказала доктор Дэвис. — Сейчас абоненты сотовой связи висят на телефоне часами. В этой работе все не так: неправильный возраст, неправильные вопросы, неправильная информация о воздействии радиочастотного излучения на мозг. Многочисленные исследования на людях и животных обнаружили связь между излучением сотового телефона и опухолями мозга, поэтому наш фонд продолжает рекомендовать населению, особенно детям, уменьшить воздействие микроволн от сотовых телефонов и других беспроводных устройств». Иными словами, в свете отсутствия однозначных доказательств безопасности (хотя и при одновременном отсутствии однозначных доказательств опасности) профилактический подход к использованию мобильных телефонов сохраняет актуальность. Пожалуй, вести беседы, особенно длительные, по сотовому лучше через наушники или в режиме громкой связи, предупреждают некоторые ученые. Ну, а прислушиваться ли к их советам — решать вам.

Денис Ковалев, д.м.н.

«Химический мозг» лечится пробиотиками



Термин «химический мозг» используется для описания нарушения когнитивных функций, возникшего у онкологического пациента в результате лучевой и химиотерапии. Восстановить мыслительные процессы, по мнению исследователей из Китая, помогают пробиотики.

КОГНИТИВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Когнитивный дефицит у тех, кто проходит онкологическое лечение, проявляется забывчивостью с преимущественным ослаблением кратковременной памяти (у больных возникают проблемы с запоминанием только что сказанного им, они не помнят, куда положили ключи, очки и т.п.), трудностями в подборе слов, рассеянностью, ухудшением концентрации внимания (в том числе на бытовых и рабочих задачах), снижением работоспособности, психической истощаемостью, замедлением реакций и мыслительных процессов, раздражительностью и тревожностью.

У большинства больных подобные симптомы наблюдаются недолго (дни или недели), но у 35 % пациентов они сохраняются в течение 6–9 месяцев после окончания химиотерапии. На выраженность и длительность проявлений «химического мозга» влияют характер опухоли, ее локализация (очень неприятны в этом плане внутричерепные объемные процессы), особенности терапии, возраст и вес пациента, его исходный когнитивный статус, наличие гормонального дефицита и выраженность болевого синдрома.

Онкологическим больным с когнитивными нарушениями рекомендуется спать не меньше 8 часов в сутки, укреплять память (учить наизусть стихи, подсчитывать стоимость покупок в уме), заниматься физическими упражнениями, избегать алкоголя, правильно питаться, а также вести дневник и составлять список дел на день, неделю, месяц.

Если симптомы «химического мозга» дестабилизируют повседневную жизнь пациента и (или) препятствуют выполнению рабочих обязанностей, а также если такие симптомы, пусть даже легкой степени, сохраняются в течение года и дольше, человеку необходимы консультация невролога и целенаправленное специфическое лечение. Традиционно в него включают ноотропы, ингибиторы холинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин), антагонисты НМДА-рецепторов (мемантин). Но онкологи из Поднебесной утверждают, что все эти препараты могут и не понадобиться больным, если в качестве сопроводительного лечения во время химиотерапии им назначались пробиотики.

БАКТЕРИИ В ПОМОЩЬ

Китайские ученые опубликовали в декабрьском выпуске European Journal of Cancer

за 2021 год результаты двойного слепого рандомизированного исследования, первого в своем роде. В нем оценивалось влияние пробиотиков на профилактику и купирование симптомов «химического мозга» у пациенток с раком молочной железы (РМЖ), которым была назначена химиотерапия. Распространенность и степень когнитивного дефицита у таких женщин оказались значительно ниже по сравнению с больными из контрольной группы, принимавшими плацебо. Вот что сообщает руководитель данного научного проекта, доктор Цзяньбинь Тонг (Центральный Южный университет, провинция Хунань, г. Чанша, Китай): «Наше исследование показало, что прием пробиотиков обеспечивает простую, недорогую и эффективную стратегию профилактики побочных эффектов, связанных с химиотерапией, включая когнитивные нарушения».

В исследовании участвовали 159 китайок с РМЖ I–III стадии, находившиеся на адъювантной химиотерапии с 2018 по 2019 год. Эти пациентки были рандомизированы для получения дважды в день трех капсул с пробиотиками ($n = 80$) или плацебо ($n = 79$) в течение курса химиотерапии. Пробиотическая капсула (BifICO, Sine Pharmaceuticals) содержала *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* и *Enterococcus faecalis* (по 210 мг).

«Уменьшение симптомов “химического мозга” на фоне приема пробиотиков превзошло все наши ожидания, — заявил доктор Цзяньбинь Тонг в интервью Medscape Medical News. — Предотвращение начальных когнитивных нарушений способно радикально изменить нейродегенеративную траекторию пациентов после химиотерапии. При этом нет необходимости в постоянном приеме пробиотиков, достаточно делать это периодически».

ЗАМЕТНАЯ РАЗНИЦА

В своей работе доктор Тонг и его коллеги столкнулись с необходимостью объективной оценки когнитивного статуса пациенток. Для этого за день до начала химиотерапии и через 3 недели после ее последнего цикла каждая участница исследования выполняла ряд нейропсихологических тестов на вербальную и зрительно-пространственную память. Распространенность симптомов «химического мозга» в целом была значительно ниже в группе пробиотиков по сравнению с группой плацебо на 21-й день после химиотерапии (35 % против 81 %; относительный риск [ОР] — 0,43). Легкие и умеренные когнитивные нарушения также реже встречались в группе пробиотиков (29 % против 52 %; ОР — 0,55 и 6 % против 29 %; ОР — 0,22 соответственно). У принимавших пробиотики меньше страдали когнитивные функции и в других нейропсихологических областях, включая мгновенную вербальную и долгосрочную зрительно-пространственную

память (для обеих $P = 0,003$), а также беглость речи ($P < 0,001$).

Значительное улучшение когнитивного статуса в группе пробиотиков наблюдалось независимо от дополнительного использования других лекарств или режима химиотерапии, который мог включать эпирубицин или доцетаксел и (или) циклофосфамид.

Признаки «химического мозга» чаще обнаруживались у пациенток старшего возраста с более низким уровнем образования и высоким индексом массы тела (ИМТ). Однако улучшение когнитивных функций в группе пробиотиков наблюдалось у всех женщин независимо от этих факторов. Прием пробиотиков также ассоциировался с более низким уровнем глюкозы (4,96 против 5,30; $P = 0,02$) и липопротеинов низкой плотности (2,61 против 2,89; $P = 0,03$) по сравнению с плацебо, в то время как до начала химиотерапии существенных различий между группами по этим показателям не было. Хотя участницы исследования из обеих групп не сообщали о тяжелых (третьей степени и выше) рвоте или запоре, однако в целом данные жалобы у принимавших пробиотики встречались значительно реже.

КАК ЭТО РАБОТАЕТ?

Пробиотики устраняют бактериальный дисбаланс, вызванный химиотерапией. Субанализ 78 образцов кала от 20 пациенток не показал различий в альфа- и бета-разнообразии микрофлоры до и после химиотерапии. Однако после нее наблюдалось значительное снижение *Streptococcus* и *Tyzzellerella* ($P = 0,023$ и $P = 0,033$ соответственно) в группе пробиотиков. Пробиотическая добавка модулировала уровни девяти метаболитов плазмы крови у пациенток с РМЖ, что также могло способствовать профилактике когнитивных расстройств на фоне онкологического лечения.

Еще одно исследование, проведенное Тонгом и коллегами, продемонстрировало аналогичные преимущества пробиотиков в предотвращении провоцируемых химиотерапией расстройств — орального мукозита и так называемого синдрома рук-ног — периферической полинейропатии. Последняя выражается в неприятных ощущениях в конечностях (слабость в руках и ногах, ощущение покалывания, распирания, онемения в ладонях, потеря чувствительности, боль в мышцах и суставах). Исследователи также обнаружили, что пробиотические добавки защищают пожилых людей от когнитивных нарушений не только после химиотерапии, но и после операции.

Рецензент данной работы — доктор Мелани Секерес (доцент кафедры психологии Оттавского университета, Канада) считает особенно многообещающим восстановление долго-

временной памяти в результате приема пробиотиков. «Это крайне примечательно, потому что гиппокамп — область мозга, осуществляющая обработку данных долговременной памяти, как известно, очень чувствительна к нейротоксичности, вызванной химиотерапией, — прокомментировала доктор Секерс результаты исследования. — Если пробиотическое лечение, проводимое одновременно с химиотерапией, действительно предотвращает развитие нарушений памяти у онкологических пациентов, это значит, что оно обладает свойством частичной нейропротекции». Ключевой вопрос заключается в том, будут ли протективные эффекты пробиотиков наблюдаться при других онкологических диагнозах и режимах химиотерапии. А в этом есть определенные сомнения. Недавно американские исследователи обнаружили, что прием пробиотиков может снизить эффективность иммунотерапии меланомы.

ТАЙНЫЕ СВЯЗИ

Группа ученых из США подвергла анализу взаимосвязь между иммунотерапией, кишечной микробиотой и рационом онкологических больных. В исследовании приняли участие 113 пациентов с метастатической меланомой. Все они заполнили анкеты, рассказали, какие препараты и биологически активные добавки принимают, чем питаются, а затем сдали анализ кала на состав кишечной микрофлоры. Ученых ждал сюрприз. Выяснилось, что прием пробиотиков ассоциировался со снижением на 70 % вероятности ответа на лечение ингибиторами контрольных точек. 42 % участников исследования, у которых иммунотерапия оказалась неэффективной, сообщили в анкетах о приеме пробиотиков. Кроме того, обнаружилась связь между ними и некоторыми особенностями состава кишечной микрофлоры.

Руководитель исследования Кристин Спенсер (Christine Spencer) так прокомментировала его результаты: «Считается, что пробиотики помогают сделать микрофлору кишечника более “правильной”. Наши данные говорят о том, что у онкологических больных это не так. Но чтобы разобраться в этом вопросе, нужны дополнительные исследования. Характер питания тоже влияет на эффективность иммунотерапии. Пациенты, в рационе которых присутствовало много клетчатки, в 5 раз чаще отвечали на лечение ингибиторами контрольных точек. А вот избыток сахара и мяса не способствовал хорошему ответу на иммунотерапию».

Так все-таки помогают пробиотики онкологическим больным или, напротив, отрицательно влияют на результаты лечения? Чтобы ответить на этот вопрос, нужны новые исследования.

Наталья Фоменко, м. н. с.

Онкология Сегодня
№ 2–3 (48) 2022

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.
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 № 221493

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.