



14-15 мая 2015

Россия, Москва



МАТЕРИАЛЫ

I Российская конференция по поддерживающей терапии у онкологических больных (RUSSCO-MASCC)

www.rosoncweb.ru

★ МОСКВА

17-19

ноября 2015

КРОКУС ЭКСПО

XIX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС



ФГБУ РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



АОР
Ассоциация
Онкологов
России

www.rosoncweb.ru



14-15 мая 2015

Россия, Москва

МАТЕРИАЛЫ

I Российская конференция по поддерживающей терапии у онкологических больных (RUSSCO-MASCC)

Abbott
A Promise for Life

AMGEN

BIOCAD
Biopharmaceutical Company

medac

MSD
Be well

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

Pfizer

polysan
Интеллектуал на защите
здоровья

cotekc

Три сестры
Центр реабилитации

**ФАРМ
СИНТЕЗ**

ФАРМСИНТЕЗ

© Защищено авторским правом.

Ни одна часть настоящего издания не может быть воспроизведена в каком-либо виде без согласия авторов.

СОДЕРЖАНИЕ

Остеомодифицирующие агенты в онкологии проф. Л. Ю. Владимирова (Ростов-на-Дону).....	4
Радионуклидная терапия при метастазах в кости д.м.н. В. В. Крылов (Обнинск).....	15
Лекарственное поражение печени: клиническое наблюдение к.м.н. Е. А. Федосьина (Москва).....	24
Хронические HCV и HBV-гепатиты у онкологических (гематологических) больных. Дифференцированный подход проф. А. О. Буеверов (Москва).....	30
Сердечно-сосудистые осложнения химиолучевой терапии онкологических заболеваний проф. Г. Е. Гендлин (Москва).....	34
Заместительная ферментная терапия у больных онкологического профиля к.м.н. Ю. А. Кучерявый (Москва).....	44
Новые возможности в профилактике тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией проф. О. А. Гладков (Челябинск).....	49
Трудные случаи профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии д.м.н. И. А. Королева (Самара).....	56
Риск и польза использования Г-КСФ к.м.н. П. А. Зейналова (Москва).....	64
Использование G-CSF в профилактике фебрильной нейтропении. Рекомендации RUSSCO к.м.н. Н. А. Фалалеева (Москва).....	68
Итоги многоцентрового исследования по инвазивным микозам в России: клинические рекомендации и врачебная практика проф. Г. А. Клясова (Москва).....	72

Лабораторная диагностика инвазивных микозов к.м.н. А. Н. Грачева (Москва).....	77
Локальный кандидоз и системный микоз в ОРИТ. Есть ли разница? проф. И. В. Нехаев (Москва), д-р А. О. Приходченко (Москва).....	82
Качество жизни пациентов как идентификатор потребности поддерживающей терапии проф. Т. И. Ионова (С.-Петербург).....	90
Паллиативная медицинская помощь в онкологии – перспективы улучшения качества жизни пациентов к.м.н. С. В. Рудой (Москва).....	96
Противоболевая терапия в реабилитации д-р Д. В. Кухно (Москва).....	102
Имплантируемые морфиновые помпы в терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных к.м.н. О. Н. Кирсанова (Москва).....	108
ТТС фентанила в терапии умеренной боли у онкологических больных д-р Р. Р. Сарманаева (Москва).....	114

Остеомодифицирующие агенты в онкологии

Л. Ю. Владимирова

презентация



Руководитель отдела лекарственного лечения опухолей д.м.н., профессор Владимирова Любовь

Метастатическая костная болезнь: клиническая значимость

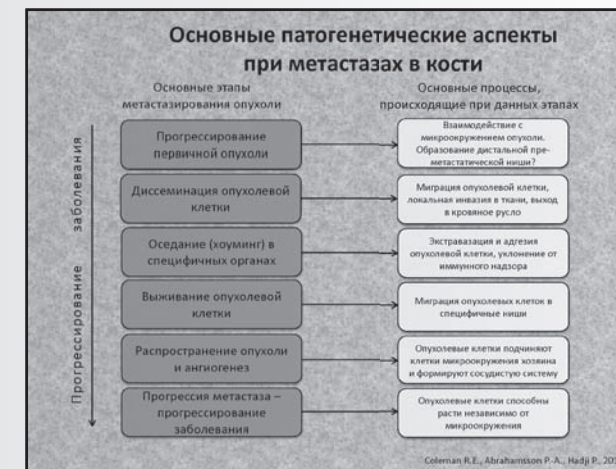
- У 30–90% пациентов с метастатическим раком происходит метастазирование в костную ткань
- Метастазы в кости развиваются более чем у 1,5 млн. больных злокачественными опухолями по всему миру в год
- Наиболее часто метастазирующие опухоли: РМЖ, множественная миелома, РП, РЛ
- Нарушение скелетной архитектуры и функции обеспечивается посредством ростовых факторов опухолевых клеток
- Ростовые факторы стимулируют активность остеокластов

Tumor bone diseases and osteoporosis in cancer patients Body JJ, editor: New York: Marcel Dekker, 2000

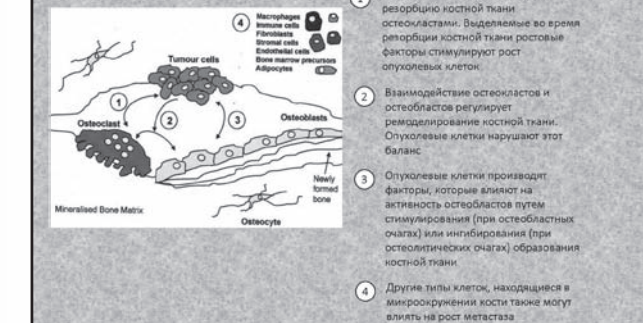
Костные метастазы при злокачественных опухолях¹

Тип злокачественной опухоли	Частота костных метастазов, %
Миелома	95-100
Рак молочной железы	65-75
Рак предстательной железы	65-75
Рак щитовидной железы	60
Рак легкого	40
Рак почки	20-25

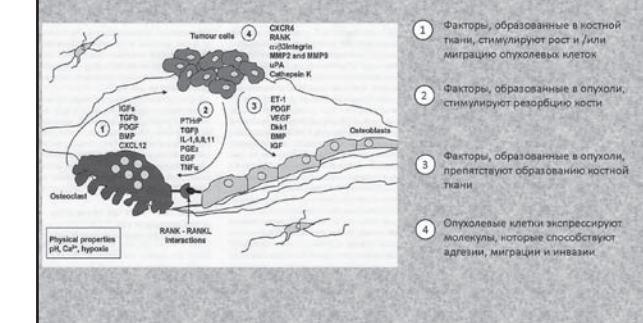
¹Adapted from Coleman RE. Cancer. 1997; 80(Suppl 8): 1588-1594.



Клеточные взаимодействия при образовании метастазов в кости



Молекулярные взаимодействия при образовании метастазов в кости



РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных



14-15 мая 2015, Москва

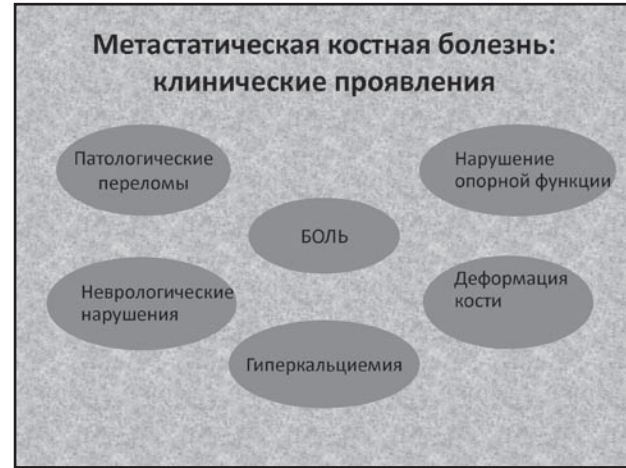
Л. Ю. Владимирова

Остеомодифицирующие агенты в онкологии



Особенности опухолевого поражения костей

- Чаше поражаются «несущие» кости скелета (позвонки, таз, бедренные кости) переломы которых приводят к длительной инвалидизации
- Медленная репарация
 - Сохранение угрозы патологического перелома даже при наличии противоопухолевого эффекта
 - Длительное сохранение болевого синдрома



Гиперкальциемия при опухолевом поражении костей

- Частота - у 7-16% больных с метастазами в кости
- Повышение уровня Са > 2,6 ммоль/л (ВГН)
- Симптомы неспецифичны: сухость во рту, жажда, полиурия, запор, рвота, вплоть до развития почечной недостаточности и потери сознания
- Препятствует продолжению специфического противоопухолевого лечения, что негативно сказывается на выживаемости



Большинство пациентов с костными метастазами имеют болевой синдром

Характеристика	Пропорция пациентов (%) [†] (N = 5723)
Болевой статус	
Нет боли	14.5
Слабая	33.8
Умеренная	20.3
Сильная	25.0
Использование анальгетиков	
Не используются	47.4
Наркотические анальгетики	35.5

Обычно болевой синдром плохо поддается адекватной коррекции

Терминология: костные осложнения - события, связанные с костной системой, Skeletal-related events (SRE)

- Патологический перелом
- Компрессия спинного мозга
- Гиперкальциемия
- Необходимость в лучевой терапии
- Необходимость в хирургическом вмешательстве

Частота развития костных осложнений у пациентов с костными метастазами

Заболевание	% пациентов с костными метастазами в группах, леченных плацебо			
	РМЖ	Рак простаты	Рак легкого и другие злокачественные опухоли	Миелома
Период наблюдения	24 мес	24 мес	21 мес	21 мес
Всего SRE (исключая гиперкальциемия)	64%	49%	46%	51%



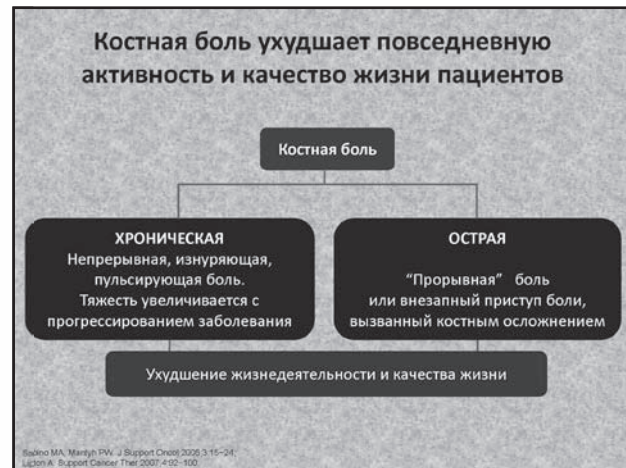
Болевой синдром при опухолевом поражении костей

-Встречается часто (42-94%)

- Рак молочной железы
- Рак предстательной железы
- Рак легкого
- Рак почки
- Множественная миелома

-Зачастую требует назначения наркотических анальгетиков

-Требует проведения лучевой терапии (обезболивание+лечение)



Прогноз пациентов с костными метастазами при злокачественных опухолях¹

Тип злокачественной опухоли	Медиана выживаемости	5-летняя выживаемость, %
Миелома	20	10
Рак молочной железы	24	20
Рак предстательной железы	40	25
Рак щитовидной железы	48	40
Рак легкого	< 6	< 5
Рак почки	6	10

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Л. Ю. Владимирова

Остеомодифицирующие агенты в онкологии

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Л. Ю. Владимирова

Остеомодифицирующие агенты в онкологии

Лучшая терапия костных осложнений (SRE) -эффективное системное лечение основного заболевания

- Использование препаратов, ингибирующих процессы остеолита: максимальное замедление резорбции, ускорение репарации поврежденной кости
- Современное локальное воздействие при показаниях (лучевая терапия, хирургическое/ортопедическое лечение)

Виды терапии

- Системная противоопухолевая терапия
- Бисфосфонаты
- Ингибиторы RANK-лиганда
- Терапия радионуклидами (мeтастрон)
- Локальная лучевая терапия
- Хирургическое/ортопедическое восстановление целостности кости или иммобилизация

Цели противоопухолевой терапии

- Подавление опухоли.
- Предотвращение осложнений (переломы, компрессия окружающих тканей, гиперкальциемия)
- Восстановление утраченной функции
- Улучшение качества жизни

Применение бисфосфонатов при опухолевом поражении костей

Препарат	Доза и путь введения
Памидронат	90 мг, в/в 2 часа, каждые 3-4 недели
Золедронат	4 мг, в/в 15 минут, каждые 3-4 недели
Ибандронат	6 мг, в/е 1 час, каждые 3-4 недели
Ибандронат	50 мг, р/г ос, ежедневно

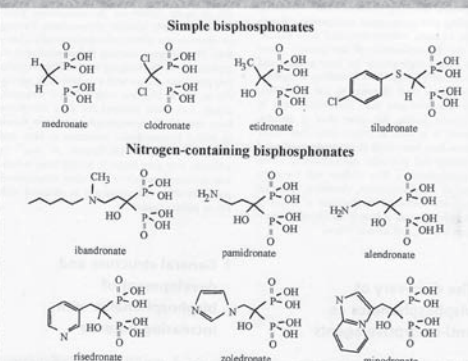
Объективная оценка эффективности бисфосфонатов

- Снижение частоты развития осложнений (SRE-skeletal related events)
- Патологические переломы
 - Сдавление/повреждение спинного мозга
 - Потребность в хирургическом вмешательстве на костных структурах
 - Потребность в лучевой терапии в связи с костными болями и/или другими причинами, обусловленными поражением костей.

Субъективная оценка эффективности бисфосфонатов

- Оценка качества жизни
- Интенсивность болевого синдрома
- Использование анальгетиков

Бисфосфонаты



Механизм действия бисфосфонатов

- Соединение с молекулами костного матрикса в областях активного остеолита и торможение активности остеокластов
- Апоптоз остеокластов
- Замедление пополнения «пула» остеокластов

Значение бисфосфонатов в лечении метастатической костной болезни

- Бисфосфонаты
- Являются стандартом лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях и при лечении метастазов в кости при РМЖ
 - Останавливают развитие метастазов в кость
 - Действуют профилактически и терапевтически на остеопороз
 - Лечебное и профилактическое действие на остеопороз, являющийся следствием онкологического заболевания

Pavakis N, Stockler M. Bisphosphonates in breast cancer (Cochrane Review). The Cochrane Library 2002; ASCO Guidelines

Сравнительная эффективность бисфосфонатов

Препарат	Эффективность мг/мг
Этидронат	1
Клодронат	10x
Памидронат	100x
Ибандронат	10.000x
Золедронат	100.000x

Cristofanilli and Hortobagyi, 1999.

ИБАНДРОНАТ

- Бисфосфонат 3 поколения
- П.о. и в.в. лекарственные формы
- Зарегистрирован в сентябре 1996 года для лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях (в.в.)
- Зарегистрирован в более чем 50 странах
- >500,000 пациентов получили лечение Ибандронатом

Исследование III фазы MF 4265 : в.в. Ибандронат в лечении метастазов в кость при РМЖ

Критерии включения

Гистологически подтвержденные РМЖ
 Метастазы в кость, подтвержденные X-ray
 Возраст ≥ 18 лет
 WHO статус 0, 1, 2

Критерии исключения

Бисфосфонаты 6 месяцев назад и меньше
 Беременность и лактация
 Гиперкальциемия
 Гипокальциемия
 Креатинин >3.0mg/dL
 Метастазы в печень и головной мозг
 ВДТ

1 РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Л. Ю. Владимирова

Остеомодифицирующие агенты в онкологии

8

1 РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Л. Ю. Владимирова

Остеомодифицирующие агенты в онкологии

9



Исследование III фазы MF 4414 / 4434: п.о. Ибандронат в лечении метастазов в кость при РМЖ

П.о. Ибандронат 50мг демонстрирует лучшее качество жизни

Change from baseline	placebo (n=277)	oral Ibandronat 50mg (n=287)
Global assessment		p=0.032
Physical function	-4.2	-0.4*
Role function	-12.3	-1.3**
Emotional function	0.1	2.6
Cognitive function	-3.4	-1.2
Social function	-7.4	-8.0

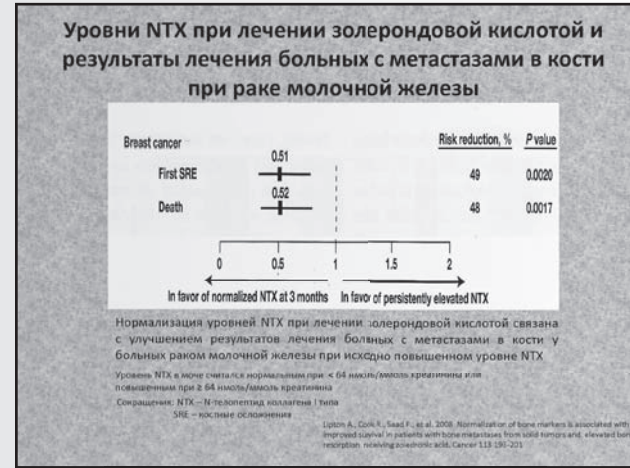
*p<0.05, **p<0.01

Золендронат при костных метастазах Клинические исследования фазы III

Три больших, рандомизированных, международных, двойных слепых исследования

И*	N	ЗК 4 мг и 8 мг против	популяция пациентов	Длительность исследования
010 ²	1.648	Памидронат ²	Миелома, РМЖ	24
039 ³	643	плацебо	Рак простаты	24
011 ⁴	773	плацебо	Другие опухоли	21

И* - исследование
² Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal metastases in patients with advanced breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(18):2316-2324.
³ Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:1848-1856.
⁴ Rosen LS, Gordon D, Camberlin RP, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group. *J Clin Oncol*. 2003; 21:3150-3157.



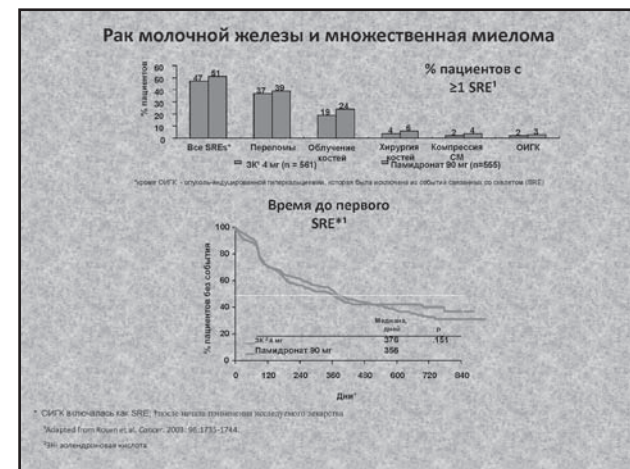
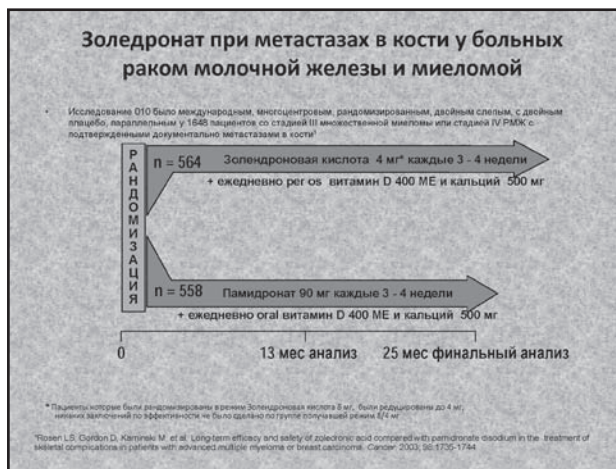
- ### Клинические сложности, возникающие при терапии бисфосфонатами
- Внутривенные (в.в.) (памидронат, золендронат)
 - Почечная токсичность и мониторинг
 - Внутривенное введение
 - Необходимость гидратации
 - Остеонекроз челюсти
 - Пероральные
 - Клодронат:
 - Низкая эффективность
 - Нежелательные явления со стороны ЖКТ
 - Прием 2 раза в день
 - Ибандронат:
 - Имеет удобную для применения таблетированную форму, сопоставимую по эффективности с в/в введением
 - Обладает благоприятным токсическим профилем (отсутствие нефротоксичности)
 - не позволяют добиться адекватного обезболивания у 10-20% больных
 - у ряда больных резервы цитостатического лечения исчерпаны

Резюме

Значительное снижение частоты костных осложнений, увеличение времени до первого костного осложнения

Значительное улучшение качества жизни: снижение уровня боли (уменьшение приема анальгетиков), предотвращение костных осложнений (улучшение общего состояния)

Улучшение результатов лечения (при нормализации NTX – улучшение выживаемости)



Относительная эффективность пероральных и внутривенных бисфосфонатов в предотвращении костных осложнений в плацебо-контролируемых исследованиях

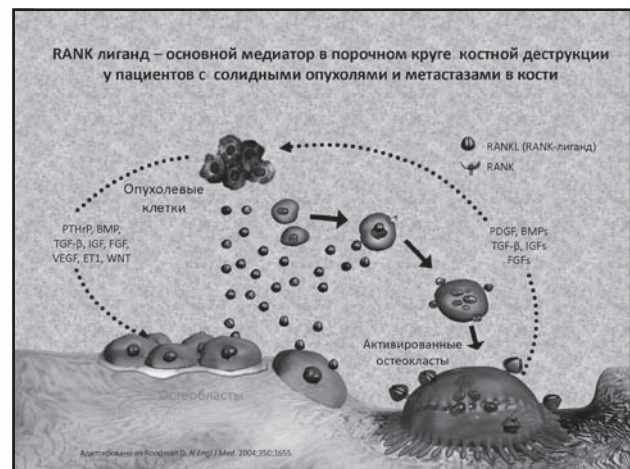
Treatment, n	Control, n	Risk reduction	P value
IV zoledronic acid 4 mg (Kohn 2006) ¹	114 / 113	0.59	41%
IV pamidronate 90 mg (Aredia 2000) ²	367 / 384	0.77	23%
IV ibandronate 6 mg (Body 2002) ³	154 / 158	0.82	18%
Oral ibandronate 50 mg (Body 2004) ⁴	287 / 277	0.86	14%
Oral zoledronic acid 1,800 mg (Combined data from Kristensen 1990, ⁵ Paterson 1993, ⁶ Tubiana-Hulin 2001 ⁷)	208 / 214	0.84	16%

Relative risk of SRE

Сокращения: IV - внутривенное введение; SRE - костные осложнения

Adapted from Pykalla N, Schmidt RL, Jockler MK. 2008. Bisphosphonates for breast cancer. *Frontiers Oncology Database*. Sept. Rev 3. C0003474.

Ингибиторы RANK-лиганда



Деносуаб – первое, полностью человеческое моноклональное антитело к RANK лиганду

Фармакологические свойства:

- Полностью человеческое моноклональное антитело - IgG₁ изотип
- Высокая аффинность к человеческому RANK лиганду
- Высокая специфичность к RANK лиганду
- Отсутствие выявляемых связей с TNF-α, TNF-β, TRAIL или CD40L
- В клинических исследованиях не было показано образования нейтрализующих антител
- Не требует мониторинга почечных функций и коррекции дозы
- В ходе клинических исследований не отмечено острофазовых реакций, обусловленных Деносуабом

Иг - иммуноглобулин; TNF - фактор некроза опухоли; TRAIL - TNF-связанный лиганд, индуктор апоптоза

Yokoyama H, et al. *J Bone Min Res*. 2004; 19:1076-1086; Ezzam E, et al. *Osteoporos Int*. 2007; 18:554. Abstract P149; McCloskey E, et al. *N Engl J Med*. 2006; 354:827-837. Study on 186. Amgen Inc.

І РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Л. Ю. Владимирова

Остеомодифицирующие агенты в онкологии

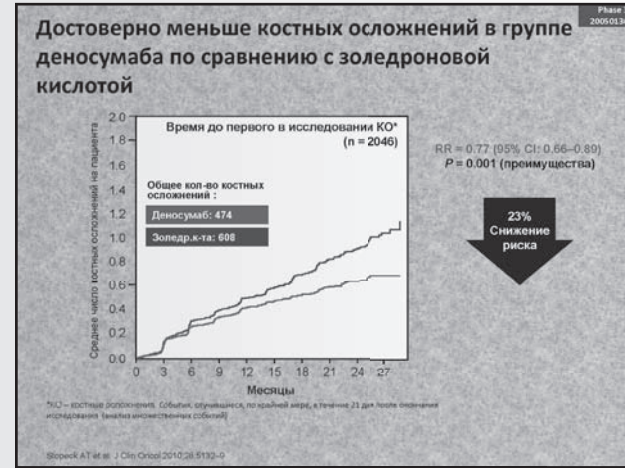
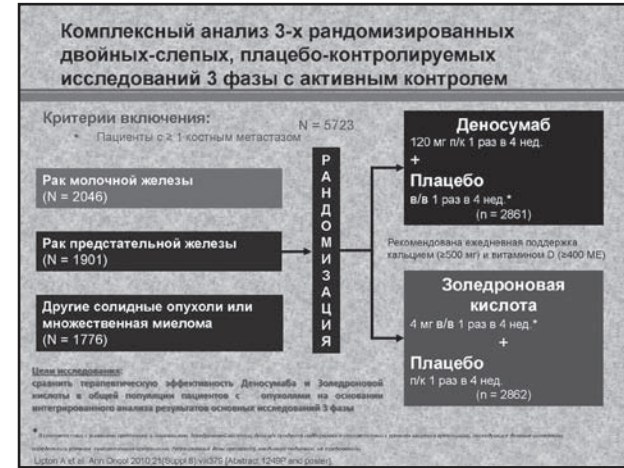
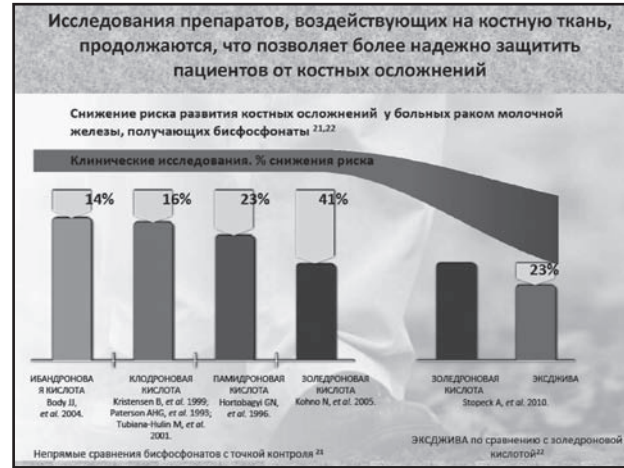
І РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Л. Ю. Владимирова

Остеомодифицирующие агенты в онкологии

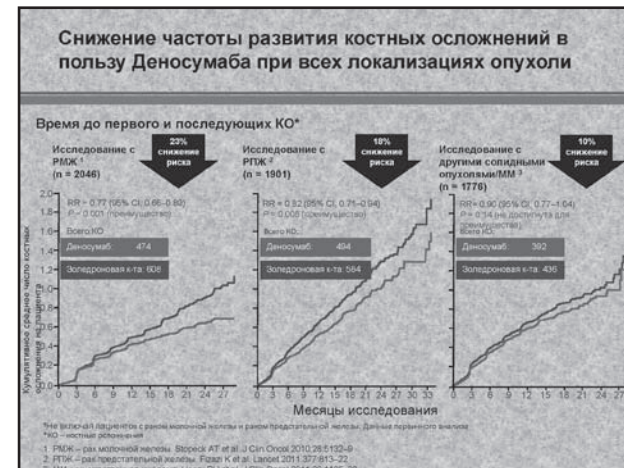
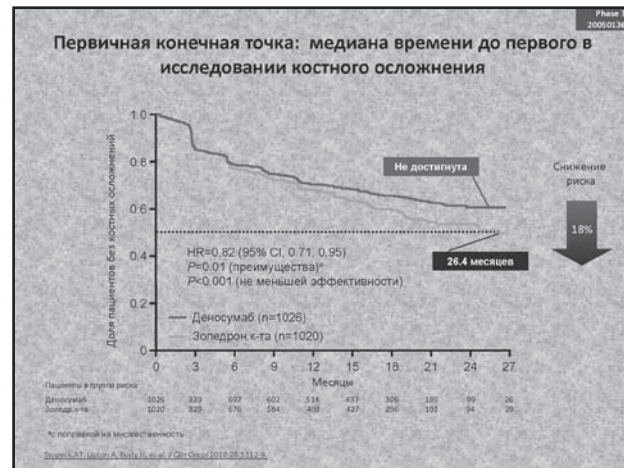


Профиль безопасности и переносимость

- Не оказывает влияния на функцию почек
- На 57% меньше частота реакций острой фазы по сравнению с золедроновой кислотой

Наиболее частые нежелательные эффекты

Частота	Нежелательная реакция
Очень часто (>1/10)	Одышка, диарея, тошнота, кашель, утомляемость, головная боль
Часто (>1/100 - <1/10)	Гипокальциемия, гипофосфатемия, Выпадение зубов, Гипергидроз, Остеонекроз челюсти (ОНЧ)



Деносумаб представляет собой эффективный, хорошо переносимый препарат, позволяющий увеличить шанс на предотвращение осложнений, связанных с костными метастазами при раке молочной железы

Помимо клинических преимуществ, терапия Деносумабом:

- сопровождается низким риском острофазовых реакций
- отсутствие влияния на состояние почечной функции
- удобство введения (1 подкожная инъекция в месяц)

Следует рассмотреть назначение Деносумаба в первую очередь:

- пациентам с множественными метастазами (>2)
- при высоком риске развития патологического перелома
- при преимущественном поражении костей осевого скелета
- при наличии болевого синдрома и исчерпанности возможностей лучевой терапии
- при нарушении функции почек
- при отсутствии венозного доступа

Необходимо учитывать при выборе остеомодифицирующего агента:

- Клиническая эффективность в отношении удлинения времени до первого и последующих костных осложнений
- Существующий риск развития патологического перелома
- Наличие и выраженность болевого синдрома
- Характер, количество и локализация костных метастазов
- Состояние функции почек
- Возможности лучевой терапии
- Способ введения препарата

Показания к применению ОМА

- Применяются только при наличии костных метастазов (остеолитических, остеобластических или смешанных) по данным остеосцинтиграфии, обязательно подтвержденных результатами рентгенографии, КТ или МРТ
- Терапию ОМА следует начинать сразу же после выявления метастазов в костях, даже при отсутствии клинических симптомов
- ОМА не рекомендуется использовать у пациентов с метастазами в других органах, при отсутствии метастазов в кости

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Л. Ю. Владимирова

Остеомодифицирующие агенты в онкологии

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Л. Ю. Владимирова

Остеомодифицирующие агенты в онкологии

Алгоритм назначения остеомодифицирующих агентов у пациентов с подтвержденными (рентгенологически, КТ) метастазами в кости (на основании рекомендаций RUSSCO)

Свойство болезни/состояния	Рекомендуется назначать/не назначать	Не рекомендуется назначать
Полное отсутствие метастазов в костях	2 балла	2 балла
Высокая или умеренная патологическая переломность	3 балла	1 или 2 балла
Клинически выраженные гиперкальциемия	4 балла	2 балла
Наличие гиперкальциемии в настоящее время или в анамнезе	4 балла	2 балла
Дополнительные факторы: наличие, применение химиотерапии более 6 мес., наличие метастазов в мягких тканях или диссеминированного метастатического синдрома, наличие метастазов в печени	4 и более баллов	1-3 балла

Рекомендации по сумме баллов:
10 и более – назначение деносумаба
9 и менее – назначение бисфосфонатов

Резюме 2008/14

Заключение: что дают остеомодифицирующие агенты?

- предотвращение или задержка времени развития костных осложнений
- сокращение показаний к проведению лучевой терапии костей
- снижение риска развития гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях
- уменьшение использования анальгетиков, в т.ч., наркотических
- улучшение качества жизни

Благодарим за внимание!

Радионуклидная терапия при метастазах в кости

В. В. Крылов

презентация

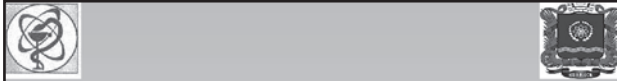
I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Л. Ю. Владимирова

Остеомодифицирующие агенты в онкологии



Радионуклидная терапия при метастазах в кости

В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова, Л.В. Волознев
МРНЦ им.А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России

Актуальность

Общий рост онкологических заболеваний
Распространенность костных метастазов (при некоторых опухолях – до 80%)
Совершенствование технологий лечения увеличило выживаемость больных
И это увеличило число пациентов с множественными метастазами в кости
«Скелетно-обусловленные события» (патологические переломы и др.) – одна из важных причин снижения выживаемости
Интенсивный и плохо купируемый болевой синдром не только бывает основным фактором, снижающим качество жизни, но и может сокращать жизнь за счет «стрессовых коронарных событий»

Методы лечения больных с костными метастазами

Симптоматическое лечение
Бисфосфонаты / деносумаб
Химиотерапия
Гормонотерапия
Хирургическое лечение, вертебропластика
Дистанционная лучевая терапия
Радионуклидная терапия

Патофизиология процесса: «порочный круг» развития костных метастазов



Опухолевые клетки активизируют остеобласты и остеокласты, которые выделяют факторы, стимулирующие рост раковых клеток.

Стандартные показания к РНТ при метастазах в кости

- Множественные метастазы в кости
- Болевой синдром
- Прогрессирование костных метастазов на фоне лечения

Необходимое условие: Позитивные результаты остеосцинтиграфии (активное накопление в метастазах диагностических препаратов с ^{99m}Tc)

Стандартные противопоказания

- Прогрессирующее падение показателей крови:
- Уровень тромбоцитов ниже 100 x10⁹/л
- Уровень лейкоцитов ниже 2,5 тыс. x 10⁹/л
- Тяжелое общее состояние, статус активности по Карновскому ниже 60, прогноз выживания менее 2 мес.
- Тяжелая коагулопатия
- Угроза патологического перелома и компрессии спинного мозга
- Планируемая миелосупрессивная терапия
- Быстрое прогрессирование внекостных метастазов
- Беременность, лактация

Тераностика



Tc -^{99m} оксабифор (технефор)
Sm -153 оксабифор (технефор)
^{99m}Tc-золедроновая кислота (Резоскан)
¹⁸⁸Re-золедроновая кислота (Золерен)

Краткая история вопроса

Первое применение в мире – 1938 г. (P-32 ортофосфат), 1941 г. (Sr-89 хлорид)
Первые короткоживущие РФП на фосфонатных носителях – 1980 –е годы (Sm-153 EDTMP)
Первый РФП на основе генераторного Re-188– 2000 г. (Re-188 HEDP)
Первый РФП на основе альфа-излучателя – 2010 (Ra-223 дихлорид)
Первый РФП двойного радиометаболического действия - 2013 (Re-188 – золедроновая к-та)

В России

- Первое применение Sr-89 хлорида – 1995 г.
- Первое применение отечественного РФП на фосфонатных носителях (Sm-153 оксабифор) – 1997 г.
- Первый отечественный генераторный РФП (Re-188 КОЭДФ) – 2012 г.
- Первое в мире применение двойного радиометаболического комплекса (Re-188 золедроновая к-та) - 2013 г.

Проблемы различных взглядов



Агрессивные схемы РНТ +ПХТ
Повторные введения
РНТ – только в крайнем случае

Механизмы формирования болевого синдрома при метастазах в кости

- Раздражение нервных окончаний простагландинами, кининами и гистамином в результате остеолитического процесса
- Периостальное напряжение
- Патологические переломы
- Локальная опухолевая инвазия
- Стимуляция остеокластов опухолевыми медиаторами и активация костной резорбции

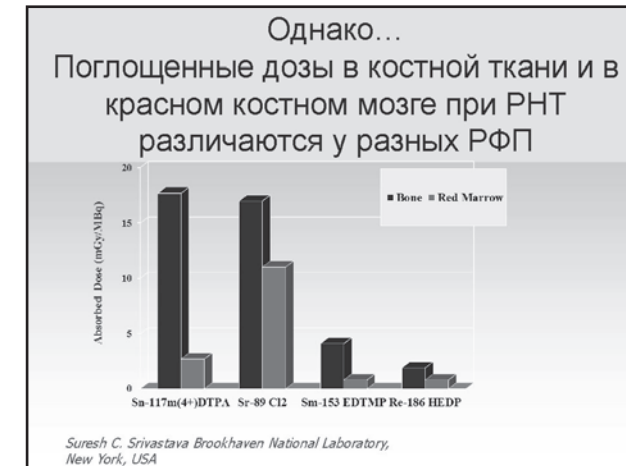
Некоторые РФП, применяемые для паллиативной терапии костных метастазов

Радионуклид/ радиофармпрепарат	T1/2 (сут)	Макс энергия β-излучения (MeV)	Сред. энергия β-излучения (MeV)	γ-энергия keV (%)
Sr-89 хлорид	50.5	1.46	0.583	-
Sm-153 EDTMP/ оксабифор	1.95	0.8	0.224	103 (28)
Re-188 HEDP/ОЭДФ	0.71	2.12	0.780	155 (15)
Re-188 золедронат	3.8	1.07	0.349	137 (9)
Sn-117m(+4) DTPA	14.03	Конверсия электронов	0.129	159 (86)
P-32 orthophosphate	14.3	1.70	0.695	-
Lu-177 EDTMP	6.71	0.497	0.133	113 (64)
Ra-223 chloride	11.43	Альфа 5,8 MeV 95,3%	β 3,6%	γ 1,1%

Сравнительный анализ результатов терапии препаратами Re-186, Sr-89 и Sm-153

Обезболивающий эффект статистически не отличался (86 пациентов, однократные введение по поводу болевого синдрома)
Эффект при раке предстательной железы – 78%, молочной железы – 75%
Меньше метастазов – эффективнее РНТ

Effectiveness of therapeutic doses of Re-186 HEDP, Sr-89 and Sm-153 EDTMP in painful osseous metastases.
E. M. Trivizaki, A. T. Georgakopoulos, L. A. Iordanidou, S. A. Saranti, K. N. Rethimiotakis, M. A. Kokkinorahou, P. T. Koutsidou; Metaxa's Memorial Cancer Hospital, Piraeus, Greece. (Eur. J. of Nuc. Med. and Molec. Imag. Vol. 33, Suppl. 2 Sept. 2006 Congress of the EANM Athens Greece 2006)



РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



В. В. Крылов

Радионуклидная терапия при метастазах в кости

16

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



В. В. Крылов

Радионуклидная терапия при метастазах в кости

17

Побочные действия РНТ

Разные РФП – разный профиль токсичности

$^{89}\text{Sr Cl}_2$	Тромбоцитопения, анемия, лейкопения. Минимум через 3-12 недель	3-6 месяцев
^{153}Sm Оксалифтор	Тромбоцитопения, лейкопения, анемия. Минимум через 3-6 недель	До 2-х месяцев
^{188}Re Фосфорен	Тромбоцитопения, лейкопения, анемия. Минимум через 3-6 недель	
^{188}Re Золенен	Тромбоцитопения. Мин. через 3-5 недель (предварительные данные)	6 недель
$^{223}\text{Ra Cl}_2$	Боль в животе, диарея.	

Критерии использования короткоживущих и долгоживущих РФП (рекомендации IAEA 2007)

	^{89}Sr -хлорид	^{153}Sm -Оксалифтор
Количество очагов	Менее 10	Более 10
Поражение трубчатых костей	Нет	Есть
Болевой синдром	Умеренный	Неконтролируемый
Функция костного мозга	Не нарушена	Ослаблена
Минимальный интервал между курсами	3 месяца	2 месяца
Время до эффекта	2-4 недели	2-7 дней
Длительность эффекта	3-6 месяцев	2-6 месяцев

IAEA – International Atomic Energy Agency

Клинические примеры

Варианты накопления радионуклидов (использована классификация по Soloway)

I - Менее 6 очагов II - 6-20 очагов III - Более 20 очагов IV - Тотальное поражение

Что еще может радионуклидная терапия при метастазах в кости?

«Внутреннее облучение» β - частицами, позволяет достигать **редукции опухолевой инфильтрации** и обеспечить стойкое подавление болевого синдрома (Turner J.H., 2002, Silberstein E.B., 2003).

Купирование болевого синдрома возможно до 6 мес. и даже более (при однократном введении).

Тормозит прогрессирование костных метастазов (Serafini A.N. et al., 2002, Краснова Э.В., 2006).

*При повторных введениях подавляет прогрессирование и увеличивает продолжительность жизни (H. Palmedo et al. Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 15 (August 1), 2003: pp 2869-2875; Исследование III фазы ALSYMPCA Bayer HealthCare Pharmaceuticals)

*Данные получены на больных раком простаты. Имеются косвенные подтверждения аналогичных эффектов при раке молочной железы.

Регрессия костных очагов после терапии ^{89}Sr хлоридом

Tumor regression of multiple bone metastases from breast cancer after administration of strontium-89 chloride (Metastron)

Jaichi Melanna¹, Takaharu Miyaschi², Wataru Endo¹, Naoki Miura¹, Kazuyuki Toru¹, Syuichi Kamata¹ and Manabu Hashimoto³

Динамика по данным компьютерной томографии

Репаративные изменения (уплотнение костных структур) в позвонке L2 после радионуклидной терапии самарием-оксалифтором, ^{153}Sm у больной раком молочной железы.

До лечения Через 6 мес.

Стандартные задачи РНТ при метастазах в кости

Стойкое подавление болевого синдрома
Улучшение качества жизни

Эффективность РНТ отмечается у 60-80% пациентов. Наилучшие результаты обычно бывают при раке предстательной и молочной железы. (J.H.Turner,2002; E.B.Silberstein,2003; В.В.Крылов, 2007; А.Д.Рыжков,2010)

Новая парадигма

- Противоопухолевое воздействие на костные метастазы
- Торможение прогрессирования
- Увеличение продолжительности жизни

Как меняются взгляды на роль РНТ

Раньше	Теперь
<ul style="list-style-type: none"> РНТ позиционировали, как симптоматический метод, применяли как терапию отчаяния при неконтролируемом болевом синдроме у пациентов, испытывавших на себе все возможные виды лечения Не видели больших различий в действии разных РФП Не рекомендовали сочетать с лучевой и (или) химиотерапией из-за возможных тяжелых нежелательных эффектов Не рекомендовали сочетать с введением бисфосфонатов из-за опасения снижения захвата РФП метастазах Не считали, что РНТ может увеличить выживаемость 	<ul style="list-style-type: none"> РНТ при метастазах в кости – не только симптоматический метод Установлены особенности действия разных РФП РНТ может иметь противоопухолевое действие и тормозить прогрессирование костных метастазов В совокупности с другими методами способствует снижению частоты «скелетно-обусловленных событий» РНТ успешно сочетается с лучевой, химиотерапией и др. видами лечения Стойко подавляя болевой синдром может снизить частоту опасных «стрессовых коронарных событий» В совокупности с другими методами может увеличить выживаемость

Терапевтические остеотропные РФП

Подавление болевого синдрома
Торможение прогрессирования
Улучшение качества жизни
Увеличение продолжительности жизни

Остеобласты RANKL
Остеокласт TGF- β
Преостеокласты IGFs
Лимфоциты П-1, 2, 4, 10, 12, 13

Результаты радионуклидной терапии

Уменьшение накопления РФП в костных метастазах у больной раком молочной железы на фоне лечения самарием-оксалифтором, ^{153}Sm

До лечения Через 6 мес.

Сцинтиграммы больной раком молочной железы с метастазами в кости.

2 курса ^{153}Sm -Оксалифтора по 70 мКи с интервалом в 6 мес.

Снижение интенсивности накопления препарата в очагах, исчезновение некоторых из них.

Выраженное уменьшение болей в течение 6 мес.

Результаты радионуклидной терапии по данным остеосцинтиграфии

Исчезновение очагов гиперфиксации РФП в костных метастазах у больного раком предстательной железы после двух введений самария-оксалифтора, ^{153}Sm

До лечения Через 1 год

Результаты радионуклидной терапии по данным МРТ

Репарация метастатических очагов в телах позвонков у больного раком предстательной железы после 2-х введений самария-оксалифтора, ^{153}Sm

До лечения Через 1 год

Магнитно-резонансная томография до лечения и через 1 год.

Самарий-оксалифтор, ^{153}Sm был введен дважды по 90 мКи с интервалом 6 мес.

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



В. В. Крылов

Радионуклидная терапия при метастазах в кости

18

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



В. В. Крылов

Радионуклидная терапия при метастазах в кости

19

ORF
 11th WPMR and 18th ALMBR Congress
 AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION (AMA) PROGRAM
 Harvey Turner
 TREATMENT OF PAINFUL SKELETAL METASTASIS

История вопроса о сочетании РНТ и ХТ

Сочетание однократного введения Sr-89-хлорида с еженедельным применением доксорубина в теч. 6 нед. увеличило медиану выживаемости с 17,5 мес. (без Sr-89-хлорида) до 27,7 мес. (*Lancet 357:326-327, 2001*)

- Сочетание однократного введения Sr-89-хлорида с еженедельным применением цисплатины (в низких дозах, в качестве радиосенсибилизатора) увеличило медиану обезболивания с 60 дней (без цисплатина) до 120 дней и увеличило индекс Карновского.

- Радионуклидную терапию следует начинать на раннем этапе и целесообразно сочетать с радиосенсибилизирующими химиопрепаратами
(J. Nuc. Med. 2002; 43: 79 - 86, 2002)

РНТ + ХТ при метастазах в кости

Высокая эффективность и удовлетворительная переносимость комбинации Лексидронама (Sm-153-EDTMP) 1 мКи/кг однократно и Доцетаксела 35 мг/м² еженедельно у больных гормонорезистентным раком предстательной железы.

U. Nestle, J. Lehmann, S. Bock, G. Farmakis, M. Stoeckle C. M. Kirsch. Radionuclide therapy with 153Sm-Lexidronam combined with Chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC): first results // Eur. J. Nuc. Med. and Molec. Imag. Vol.33. Suppl.2 Sept. 2006 S 335 Abstracts Congress of the EANM Athens Greece 2006

Разработан протокол лечения больных гормонорезистентным раком предстательной железы. Показана высокая эффективность и удовлетворительная переносимость комбинации Sm-153-EDTMP 1 мКи/кг однократно и Доцетаксела 75 мг/м² 1 раз в 3 нед.

G. Boni, Pastina, D. Genovesi, A. Chioni, et al. centre di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy. Sm-EDTMP combined with docetaxel in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer: preliminary data on toxicity and response Eur. J. Nuc. Med. and Molec. Imag. Vol.33. Suppl.2 Sept. 2006 S 195 Abstracts Congress of the EANM Athens Greece 2006

РНТ + ХТ при метастазах в кости

Разработан протокол для лечения больных с метастазами в кости рака молочной железы. Показана высокая эффективность комбинации Sr-89-хлорида, кселоды, золедроновой кислоты и цитопротектора «амифостин».

D. Metchev, M. Firsova, N. Polyakova, M. Krushinsky; КМАПО, Kyiv, Ukraine, Kyiv City Oncology Hospital, Kyiv, Ukraine. Radionuclide and drug therapy of bone lesions Eur. J. Nuc. Med. and Molec. Imag. Vol.33. Suppl.2 Sept. 2006 S 336 Abstracts Congress of the EANM Athens Greece 2006

Альфарадин (²²³Ra хлорид) 6 введений с интервалом 4 недели

• Увеличение выживаемости
 • Увеличение времени до прогрессирования
 • Нормализация уровня щелочной фосфатазы (34% v 1%)
 • Увеличение времени до роста ПСА (3,6 v 3,4 мес)
 • Улучшение качества жизни
 • Уменьшение боли

Исследование III фазы ALSYNPCA (Alpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer) Bayer HealthCare Pharmaceuticals

Ожидаются аналогичные исследования для рака молочной железы (старт в 2015 -16)

Некоторые новые подходы к РНТ больных с метастазами в кости

Сочетание предварительного облучения наиболее значимых очагов однократно в СОД 8 Гр или фракциями по 5x5 Гр и введения Sm-153-оксабифора позволяет ускорить наступление клинического эффекта, пролонгировать период обезболивания без усиления побочных эффектов. (Е.В. Лукьянова дисс. к.м.н. 2012)

Введение золедроновой кислоты (ЗК) за 48-72 часа до Sm-153-оксабифора оказывает выраженный синергетический эффект. Введение ЗК не снижало накопления РФП и повышало общую эффективность. (N.Rasulova et al. World Journal of Nuclear Medicine, V. 12 /1/ Jan.2013, p. 14-18)

• Введение Деносуаба через 1-3 дня после РНТ и далее 1 p/28 дней позволяет существенно улучшить результаты лечения. Подтверждено результатами скинтиграфии через 3 месяца после лечения (4 полных ответа из 5) (Расулова Н., Любшин В., Арыбжанов Д. и др. // Consilium, 2014, № 1-2, С. 58-63)

• Комбинация предварительно выполненной вертебропластики и введения Sm-153-оксабифора повышает общую эффективность, обеспечивая лучшие функциональные возможности, более быстрое и длительное обезболивание, позволяет использовать РНТ при угрозах разрушения позвонков. (Н.В. Расулова и соавт. Креативная хирургия и онкология, 2011. №3 с.8 -13.)

• Радионуклидная вертебропластика. Рассчитаны дозные поля и активности, необходимые для формирования заданной терапевтической дозы в метастатическом очаге и пограничных зонах. Н.К. Вознесенский и соавт. Мед. радиология и радиационная безопасность, 2012 № 3. с.39-43

РНТ + бисфосфонаты при метастазах в кости

Storto G et al. Bone. 2006;39:35-41

Koutsikos J, Leondi A. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:1392-3

Lam MG et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:1392-3

Optimal Timing of Bisphosphonate Administration in Combination with Samarium-153 Oxabifore in the Treatment of Painful Metastatic Bone Disease
 Rasulova N. et al. World J. Nucl. Med., Volume 12 / Issue 1 / 01. 2013

Обладают ли РФП противоопухолевой активностью?

- У 14 больных раком простаты с метастазами в кости был прослежен уровень ПСА после однократного введения Sm-153-EDTMP. Через 1 мес у 1 пациента он снизился более, чем на 50%, у 3-х - более, чем на 20%, у 3-х - стабилизация уровня ПСА.

A. Serafini, R. Kuker, G. Fernandez, J. Torrente, N. Block (Nuclear Medicine Division, Division of Oncology, Dep. of Urology Univ. Miami School of Medicine, Miami, FL, USA) WJNM, V 1, Suppl. 2, Sept. 2002

Repeated Bone-Targeted Therapy for Hormone-Refractory Prostate Carcinoma: Randomized Phase II Trial With the New, High-Energy Radiopharmaceutical Rhenium-188 Hydroxyethylidenediphosphonate

Проспективное рандомизированное исследование эффективности повторных введений ¹⁸⁸Re-HEDP для остеотропной терапии больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы

H. Palmedo et al. Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 15 (August 1), 2003; pp 2869-2875

Повторные введения ¹⁸⁸Re-HEDP 2 курса, интервал 8 недель

Двукратное преимущество в выживаемости
 Снижение ПСА на 50% более 8 недель (39% v 7%)
 Снижение боли в 92% v 60%

H. Palmedo et al. Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 15 (Aug 1), 2003; pp 2869-2875

Комбинация ¹⁵³Sm-Оксабифора с Деносуабом: 4 полных ответа из 5. У одной пациентки – частичный ответ

Введение Деносуаба через 1-3 дня после РНТ и далее 1 p/28 дней позволяет существенно улучшить результаты лечения. Подтверждено результатами скинтиграфии через 3 месяца после лечения

Расулова Н., Любшин В., Арыбжанов Д. и др. // Consilium, 2014, № 1-2, С. 58-63

Вертебропластика позволяет проводить лечение Sm-153 оксабифором при наличии или угрозе переломов позвонков, что позволяет расширить показания для РНТ и повысить эффективность лечения этой категории больных

Через 3-7 дней после вертебропластики больным вводили Sm-153 оксабифор (37 MBq/kg)

Сканирование всего тела с Tc99m технефором до лечения и через 6 месяцев после радионуклидной терапии

Радионуклидная вертебропластика

Позвонок с терпарами 3D-реконструкция Температура в разных участках позвонка

В цемент добавляется радионуклидный препарат, изготовленный по специальной технологии. Готовится цементная масса, содержащая радионуклид, равномерно распределенный по объему костного цемента. Введение в тело позвонка, пораженного опухолью, костного цемента, обладающего гипертермическим эффектом, способностью локального облучения опухоли β-частицами, а так же восстанавливающего опорную способность позвоночника, оказывает многофакторное воздействие, что сопровождается выраженным паллиативным эффектом. Гипертермическое воздействие на очаг опухолевого роста обеспечивается экзотермической реакцией полимеризации костного цемента.

• Вознесенский Н.К., Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С., Мардынский Ю.С., Вознесенская Н.Н. Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2012, N 3. с.39-43.

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
 по поддерживающей терапии
 у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



В. В. Крылов

Радионуклидная терапия
 при метастазах в кости

20

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
 по поддерживающей терапии
 у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



В. В. Крылов

Радионуклидная терапия
 при метастазах в кости

21

Клинические испытания новых отечественных РФП для терапии больных с метастазами в кости

**«ФОСФОРЕН»
Re-188-ОЭДФ
(Оксиэтилендифосфонат)
Разработан в МРНЦ (В.Г. Скворцов, В.М. Петриев и др.)
Клинические испытания завершены**



**«ЗОЛЕРЕН»
Re-188-золедроновая кислота
Мировой приоритет в создании терапевтического агента на базе золедроновой к-ты!
Разработан ЗАО «Фармсинтез»
Клинические испытания продолжаются**

Терапевтические РФП в России

РФП	T _{1/2} радионуклида	Вводимая активность	γ-излучение	Механизм фиксации в костной ткани
⁸⁹ Sr хлорид	Долгоживущий 50 суток	150 МБк	-	Аналог кальция
¹⁵³ Sm-Оксабифор	Короткоживущий 48 часов	37 МБк/кг	103 keV	Носитель – фосфонат
Новые препараты				
¹⁸⁸ Re, Фосфорен	Короткоживущий 17 часов	35-40 МБк/кг	155 keV	Носитель – фосфонат
¹⁸⁸ Re, Золерен		45-55 МБк/кг	155 keV	Носитель – терапевтический бисфосфонат
²²³ Ra дихлорид	α-эмиттер 11 суток	50 КБк/кг	-	Аналог кальция

Зачем нужны новые РФП и что делать со старыми? Хлорид стронция, Sr⁸⁹

- Срок годности 1 месяц
- Удобно перевозить
- Фиксированная фасовка для удобства введения

ЗОЛЕРЕН, ¹⁸⁸Re: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Прямые медицинские расходы: Визиты к врачам (Трайс-лист МРНЦ), Процедуры и госпитализация (Трайс-лист МРНЦ), Анальгетические средства (КВНЛП + НДС), Другие ЛС (КВНЛП + НДС)

Эффективность: Полный клинический ответ (%)

Показатель эффективности затрат, CER = DC ÷ Eг

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Стоимость РФП сравнения (Стронция-89 хлорид, Самарий-153 оксабифор) складывалась из цены на РФП с рекомендуемой дозировкой.

ЧТО ПОЛУЧИЛОСЬ ПРИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ?

При использовании сорбционных генераторов стоимость РФП Золерен, ¹⁸⁸Re зависит от количества пациентов.

Золерен, ¹⁸⁸Re является экономически эффективным по сравнению со «Стронция-89 хлорид» и «Самарием, ¹⁵³Sm оксабифор» при количестве пациентов не менее 153 введений РФП/год/отделение для рака предстательной железы и не менее 84 введений РФП/год/отделение для рака молочной железы.

Средняя стоимость ¹⁸⁸Re, является минимальной при кол-ве введений РФП около 360 в год/отделение.

ВЫВОДЫ Исходящие из новых положений

Ядерно-физические свойства радионуклидов и особенности биохимического транспорта определяют особенности действия РФП.

Выбор РФП должен учитывать эти особенности, распространенность поражений, общий план лечения, клинический статус пациента.

Сочетанные и комбинированные схемы с включением РНТ позволяют расширить терапевтические возможности.

РНТ в режиме запланированных повторных введений может оказать противоопухолевое действие, тормозить прогрессирование костных метастазов и увеличить выживаемость.

Будущее – за генераторными РФП и расширением применения РНТ, что делает метод более доступным и снижает цены.

¹⁵³Sm-оксабифор

- Безопасен при обширном поражении скелета
- Быстрое обезболивание
- Возможность визуализации
- Высокая стоимость
- Необходимость быстрой доставки и скорейшего использования
- Новый отечественный препарат Re-188-ОЭДФ «ФОСФОРЕН» имеет аналогичные клинические возможности, но его генераторное получение может решить многие проблемы с логистикой

¹⁸⁸Re-золедроновая кислота

Короткий период полураспада Re¹⁸⁸ → безопасность

Получение Re¹⁸⁸ в клинике из W/Re генератора → простая логистика

γ излучение → возможность визуализации

Высокая селективность золедроновой кислоты → больше доза в патологических очагах и меньше в костном мозге

+ Терапевтическое действие золедроновой кислоты 4 мг

Цены на РФП

У нас:

- I – 131 (раствор): Фасовка в 2 ГБк – ок. 32 000 руб
- Sm-153 оксабифор Фасовка в 2 ГБк – ок. 80 000 руб
- Генератор Re-188 (18,5 ГБк) – ок. 700 000 руб

У них:

- Белоруссия (Гомель): I – 131 капсулы (Polatom) Фасовка в 2 ГБк – 100 Евро
- Финляндия (Хельсинки MarMedical) I – 131 капсулы фасовка в 4 ГБк – 150 Евро
- Узбекистан (Ташкент) Sm-153 оксабифор Фасовка в 2 ГБк – ок. 150 USD
- Генератор Re-188 (18,5 ГБк) /Германия/ - ок. 10 000 Евро

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

krylov.mrcc@mail.ru
tat_mail@inbox.ru
voloznev@pharm-sintez.ru

RUSWARMTH

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва

В. В. Крылов
Радионуклидная терапия при метастазах в кости

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва

В. В. Крылов
Радионуклидная терапия при метастазах в кости

Лекарственное поражение печени: клиническое наблюдение

Е. А. Федосьина

презентация

РОПН

Лекарственные поражения печени: алгоритм обследования пациента

Федосьина Е.А., Маевская М.В.
отделение гепатологии
клиники им В. Х. Василенко
1-й МГМУ им. И. М. Сеченова
Директор клиники : академик РАМН, профессор В. Т. Ивашкин

Частота лекарственных поражений печени

- Частота лекарственных поражений печени 1:10 000 – 1:100 000 населения
- В структуре больных, госпитализируемых в отделения гепатологии, от 2 до 5% составляют пациенты с лекарственной желтухой, 10% пациентов - с различными формами лекарственного гепатита.
- В отделении гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко больные с лекарственными поражениями печени составляют 1,2%

ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора
2009г - зарегистрировано 5675 случаев нежелательных побочных реакций лекарств

Лекарственные поражения печени: актуальность проблемы

- Известно более тысячи лекарственных препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием
- Среди причин ФПН в США и Великобритании первое место занимает приём лекарств

Парацетамол	4,7%
Другие лекарства	46%
Гепатит В	13%
Гепатит А	8%
АИГ	12%
Ишемические поражения	2,5%
Болезнь Вильсона	6%
Синдром Бадда-Киари	0,9%
Беременность	0,8%
Другие	5,9%

William M. Lee, AASLD, 2009

Лекарственные поражения печени: актуальность проблемы

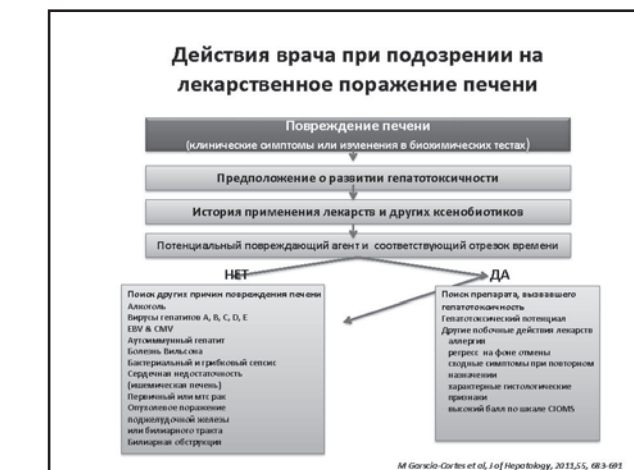
- Известно более тысячи лекарственных препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием
- Среди причин ФПН в США и Великобритании первое место занимает приём лекарств.

Парацетамол	4,7%
Другие лекарства	46%
Гепатит В	13%
Гепатит А	8%
АИГ	12%
Ишемические поражения	2,5%
Болезнь Вильсона	6%
Синдром Бадда-Киари	0,9%
Беременность	0,8%
Другие	5,9%

По данным Московского городского центра ТП в 11.1% причиной ФПН служат лекарственные поражения*

* Андреева О.Н., С.В. Журавель, н.д. Вадимов П.С. и др. Влияние лекарственных препаратов на развитие лекарственной патологии печени (потенциально рецидивной). Сибирский медицинский журнал. 2007; 2 (Права): 66-70.

William M. Lee, AASLD, 2009



РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных



14-15 мая 2015, Москва

Е.А. Федосьина

Лекарственное поражение печени:
клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение Пациентка Г., 47 лет

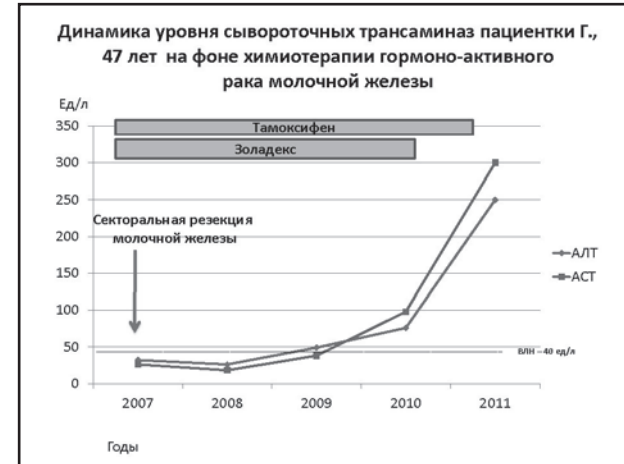
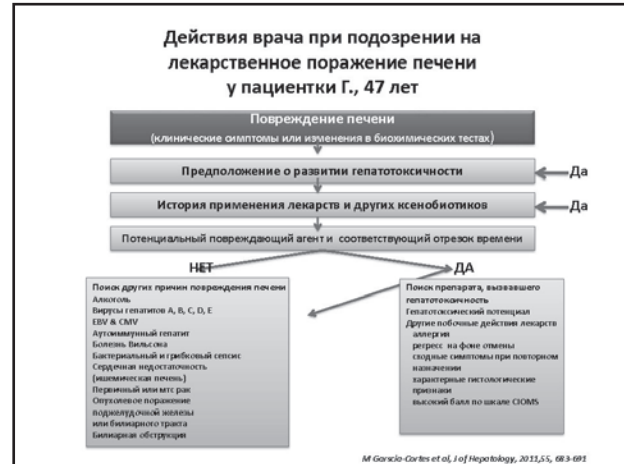
Жалобы: отсутствуют

История заболевания: в 2007 г операция – секторальная резекция правой молочной железы по поводу Сг. С 2007 г по август 2011 г принимала Тамоксифен. С 2007 г по 2010 г принимала Золадекс.

В 2007 г – сывороточные трансаминазы в пределах нормы, 2009 г. – «холестазомия» с 2010 г – постепенный рост АЛТ и АСТ. Химиотерапия прекращена: золадекс отменен в 2010 г, тамоксифен отменен за 2 недели до обращения в клинику. С 2007 по 2011 г прибавила в весе 14 кг. История жизни: вредных привычек нет, профессии опасных вредностей нет, наследственность не отягощена.

Данные осмотра: ИМТ – 26,8 (рост 159см, вес 67 кг) кожа и склера обычной окраски, отеков или асцит нет, асимметричное дыхание; ЧСС – 64, АД – 130/75 ммHg нормальные размеры печени и селезенки.

Данные обследования:
 АЛТ – 66 ед/л (N 10-40)
 АСТ – 45 ед/л (N 10 – 40)
 ГГТ – 27 ед/л (N 11 – 63)
 ЩФ – 42 ед/л (N 32 – 92)
 Общ.билир – 0,5 мг/дл (N 0.1 – 1.0)
 Альбумин – 4,0 г/дл
 МНО – 0,9



Данные обследования пациентки Г., 47 лет

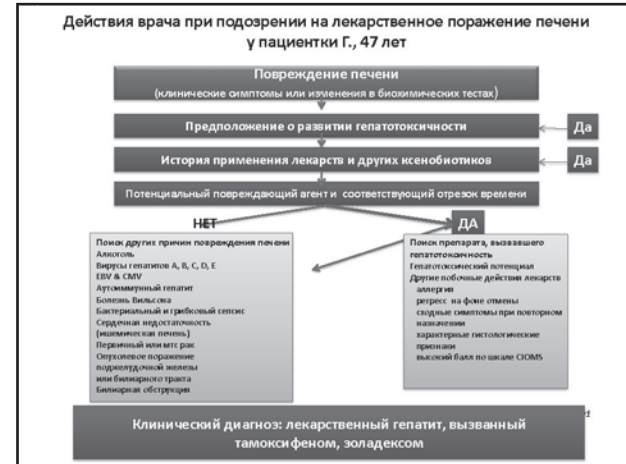
Лабораторные тесты

- HBsAg – neg,
- anti-HCV – neg
- Гамма-глобулины: 19 отн%
- Аутоантитела: ANA – neg, SMA – neg, AMA – neg

Инструментальные методы

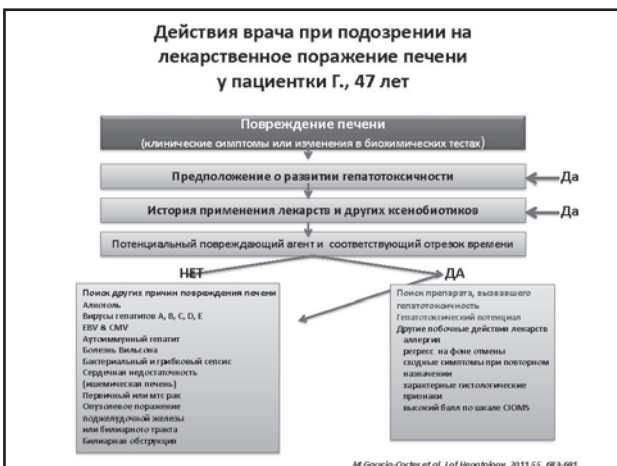
- УЗИ: нормальный диаметр желчных протоков и сосудов; диффузные изменения печени; нормальные размеры селезенки
- ЭГДС: эрозивный антральный гастрит (Н.р.+)

Вопрос: нужно ли исключить у пациентки Г., 47 лет болезнь Вильсона (метаболическое заболевание печени, связанное с нарушением обмена меди)?



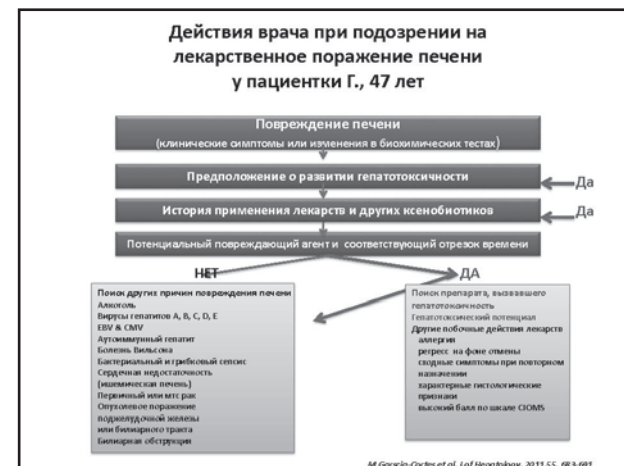
Основные формы лекарственного повреждения печени

Гепатоцеллюлярное (повышение АЛТ)	Сочетанное (повышение АЛТ и ЩФ)	Холестатическое (повышение ЩФ,билир)
азарбоза, ацетаминофен, аллопуринол, амидодарон	амитриптилин, азатиоприн, верапамил, карбамазепин	амоксциллин-клавулоновая к-та, анаболические стероиды
ВААРТ, НПВП	клиндамицин	эрициклические антидепрессанты
изониазид	сульфониламиды	клопидогрель
лазартан	триметоприм-сульфаметазол	хлорпромазин
метотрексат	каптоприл	оральные контрацептивы
омепразол	фенобарбитал	эритромицин
сертралин	фенитоин	эстрогены
статины	эналаприл	фенотиазины



Токсический потенциал препаратов, которыми проводилось лечение пациентке Г., 47 лет

- **Тамоксифен:** клинико-фармакологическая группа: антиэстрогенный препарат с противоопухолевым действием. Гепатотоксичность встречается редко.
- **Золадекс:** синтетический аналог природного лютеинизирующего гормона-рилизинг гормона. Гепатотоксичность встречается редко.



Определение типа повреждения печени: коэффициент R

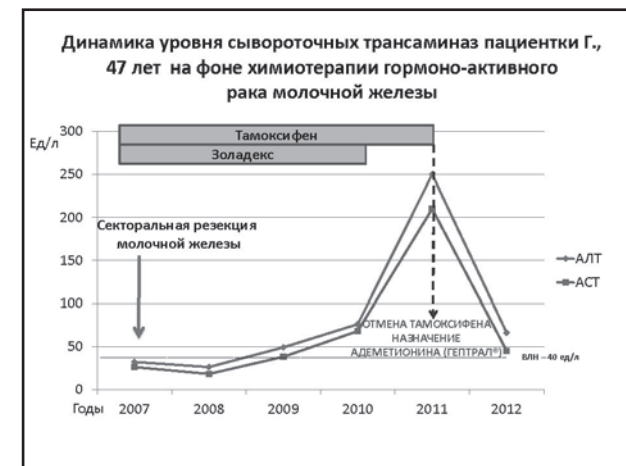
$$R = \frac{\text{АЛТ ед/л} / \text{АЛТ ВЛН}}{\text{ЩФ ед/л} / \text{ЩФ ВЛН}}$$

$R \geq 5$ – гепатоцеллюлярное повреждение
 $R \leq 2$ – холестатическое повреждение
 $5 < R < 2$ – смешанный тип повреждения печени

Определение типа повреждения печени у пациентки Г., 47 лет с использованием коэф. R

$$R = \frac{66 \text{ ед/л} / \text{ВЛН}}{42 \text{ ед/л} / \text{ВЛН}} = \frac{66 \text{ ед/л} / 40 \text{ ед/л}}{42 \text{ ед/л} / 92 \text{ ед/л}} = 3.2$$

Клинический диагноз пациентки Г., 47 лет, отражающий патологические изменения в печени: лекарственный гепатит, вызванный тамоксифеном, золадексом; сочетанный (гепатоцеллюлярный и холестатический) тип повреждения печени



РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Е. А. Федосьина

Лекарственное поражение печени:
клиническое наблюдение

26

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Е. А. Федосьина

Лекарственное поражение печени:
клиническое наблюдение

27



Диагноз лекарственного поражения печени Шкала CIOMS

(Councils for International Organizations of Medical Sciences)

Параметры	Баллы
Хронологические критерии	
Время от начала приема препарата до появления симптомов токсичности	+1 - +2
Время от момента отмены препарата до появления симптомов токсичности	0 - +1
Тип реакции	-2 - +3
Факторы риска	0 - +2
Сопутствующая терапия	-3 - 0
Исключение других причин	-3 - +2
Информация из истории пациента	0 - +2
Реакция на повторное назначение препарата	-2 - +3

Подсчет баллов:
 0 или менее: взаимосвязь с препаратом исключена
 1-2: маловероятна
 3-5: возможна
 6-8: вероятно
 >8: вероятность высокая
 1-2: вероятность низкая
 5 0: диагноз исключен

M. Garcia-Cortes, J of Hepatology, 2011, 683-691

Прогноз заболевания

“Hy’s Law” - сочетание выраженного гепатоцеллюлярного поражения (АЛТ > ВЛН x3) и желтухи (о. билирубин > ВЛН x3) ассоциировано с плохим прогнозом – летальность > 10%

Дополнительные симптомы, нацеливающие на поиск лекарственной природы поражения печени

• Лихорадка	• Потеря аппетита
• Ринит	• Тошнота
• Конъюнктивит	• Боль в животе
• Экзантема	• Диарея
• Расчесы	• Лимфаденопатия
• Зуд	• Эозинофилия
• Артралгия	• Лейкоцитоз/лейкопения
• Миалгия	

Основные рекомендации по профилактике и диагностике лекарственной гепатотоксичности в клинической практике

- Внимательно анализировать клинические симптомы
- Тщательно изучать историю заболевания
- Немедленно отменить лекарство, вызывающее токсическую реакцию
- Помнить о существовании “Hy’s Law” - Сочетание выраженного гепатоцеллюлярного поражения: (АЛТ > N x3) и желтухи (о. билирубин > N x3) ассоциировано с плохим прогнозом – летальность > 10%
- Сообщить о лекарственной токсичности в соответствующую инстанцию

Адаптировано по Navarra V and Senior J. N Engl J Med 2006;354:791-799

Заключение

- При назначении лекарственного препарата пациенту необходимо учитывать факторы риска лекарственного поражения печени, возможность лекарственных взаимодействий
- У всех пациентов с признаками заболевания печени следует исключить его лекарственное происхождение
- Генетически детерминированные вариации экспрессии и функции гепатобилиарных транспортеров, генетические вариации других генов, вовлеченных в метаболизм лекарств могут быть важным фактором риска развития лекарственных реакций
- О случаях лекарственного поражения печени необходимо сообщать в соответствующие подразделения, для России – в Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (www.regmed.ru)

Прогноз заболевания у пациентки Г., 47 лет

- Клинический диагноз: лекарственный гепатит, вызванный тамоксифеном, золадексом; сочетанный (гепатоцеллюлярный и холестатический) тип повреждения печени
- Согласно “Hy’s Law” прогноз заболевания и жизни благоприятный: АЛТ < 3xВЛН (66 ед/л), билирубин < 3xВЛН (0.5 мг/дл)



Вероятные генетические факторы, влияющие на лекарственную гепатотоксичность

- Метаболизм лекарств (например, CYP)
- Детоксификация (например, с участием глутатиона)
- Апоптоз и гены выживания
- Главный комплекс гистосовместимости 1 и 2
- Цитокины/хемокины и рецепторы
- Другие медиаторы воспаления (циклооксигеназа и т.д.)
- Регенерация
- Транспортеры (BSEP, MRP2 и т.д.)
- Митохондриальное бета-окисление и дыхательная цепь

Заключение (продолжение)

- Необходимо немедленно отменить лекарство, вызывающее повреждение печени
- Дополнительные лечебные меры могут приняты с целью воздействия на
 - CYP 450
 - Профилактику и истощения глутатиона
 - митохондриальную дисфункцию
 - Цитокины (TNF-альфа)

Заключение (продолжение)

- Необходимо немедленно отменить лекарство, вызывающее повреждение печени
- Дополнительные лечебные меры могут приняты с целью воздействия на
 - CYP 450
 - Профилактику и истощения глутатиона
 - митохондриальную дисфункцию
 - Цитокины (TNF-альфа)

Основные проблемы, требующие изучения и решения: профилактика лекарственной гепатотоксичности, возможность предсказать лекарственную токсичность у конкретного пациента

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Е. А. Федосьина

Лекарственное поражение печени:
клиническое наблюдение

28

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Е. А. Федосьина

Лекарственное поражение печени:
клиническое наблюдение

29

Хронические HCV и HBV-гепатиты у онкологических (гематологических) больных. Дифференцированный подход

А. О. Буеверов

презентация

Хроническая HBV- и HCV-инфекция у онкогематологических больных. Дифференцированный подход

А.О. Буеверов

Первый МГМУ им И.М. Сеченова

Фонд поддержки и развития доказательной медицины

Вирусные гепатиты и онкологические заболевания

- ХГС + гемобласты – ~15% (Gisbert JP et al. Gastroenterology 2003;125:1723-32, Giordano TP et al. JAMA 2007;297:2010-7)
- Рак легких, желудка, молочной железы, простаты, поджелудочной железы – нет официальной статистики

Реактивация HBV-инфекции у больных, получающих химиотерапию (1)

- Ритуксимаб (анти-CD20)
 - гепатит у HBsAg-положительных больных – до 80%
 - гепатит у пациентов с маркерами паст-инфекции – до 4%
- Алемтузумаб (анти-CD52) – до 29%
- Другие...
- У HBsAg-положительных пациентов
- У анти-HBcore-положительных пациентов (латентная HBV-инфекция)
- У анти-HBs, анти-HBcore-положительных пациентов (паст-инфекция)

Murdaca G., Spanò F., Costantini M. et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. Expert Opin. Drug Saf. 2015; 29: 1-12

Реактивация HBV-инфекции у больных, получающих химиотерапию (2)

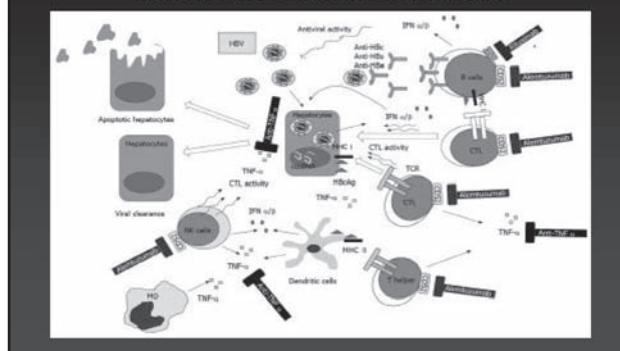
- 550 HBsAg-положительных пациентов на химиотерапии
- В отсутствие профилактики НА реактивация HBV у 36,8%
- Манифестация гепатита у 33,4%
- Печеночная недостаточность у 13%, летальность – 5,5%
- Профилактика НА снижала риск реактивации на 79%, при этом не было случаев HBV-ассоциированной печеночной недостаточности
- Применение НА при уже развившемся гепатите В сопровождается клинически манифестным повреждением печени в 13-36% случаев

Pei S.N., Chen C.H., Lee C.M. et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. Ann. Hematol. 2010; 89: 255-62.

Механизмы латентной HBV-инфекции на фоне терапии ГКС



Механизмы реактивации латентной HBV-инфекции на фоне терапии моноклональными антителами



I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных



14-15 мая 2015, Москва

А. О. Буеверов
Хронические HCV и HBV-гепатиты у онкологических (гематологических) больных. Дифференцированный подход

Рекомендации EASL (1)

HBsAg(+) кандидатам на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определение уровня HBV ДНК: они должны получать НА в качестве упреждающей терапии на всем протяжении курса лечения (вне зависимости от уровня HBV ДНК) и в течение 12 мес после прекращения терапии

Пациентам с высоким уровнем HBV ДНК и/или которым планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначать НА с высокой противовирусной активностью и высоким генетическим барьером, т.е. энтекавир или тенофовир

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol (2012), http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010

Рекомендации EASL (2)

HBsAg-отрицательные пациенты с положительными анти-HBcore антителами должны быть протестированы на уровень HBV ДНК. HBsAg-отрицательных, анти-HBcore положительных пациентов с определяемой сывороточной HBV ДНК следует лечить как и HBsAg-положительных пациентов

У HBsAg-отрицательных, анти-HBcore положительных пациентов с неопределяемым уровнем HBV ДНК, независимо от статуса по анти-HBs, получающих терапию химио- и/или иммуносупрессивную терапию должны мониторироваться уровни АЛТ и HBV ДНК; терапия НА показана при подтверждении реактивации ХГВ до повышения АЛТ

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol (2012), http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010

Алгоритм ведения пациентов с HBV-инфекцией и планируемой химиотерапией

Начало лечения аналогами нуклеозидов за несколько дней до химиотерапии

- Контроль уровня АЛТ: 1 мес – еженедельно, затем – ежемесячно
- Контроль HBV ДНК: 4-6 нед. лечения, 12 нед. затем каждые 3-6 мес терапии
- Контроль HBsAg/HBeAg: каждые 3-6 мес

Возможна ли реактивация HCV-инфекции на фоне химиотерапии?

Критерии реактивации

- ✓ 3-кратное повышение активности АЛТ +
- ✓ повышение концентрации сывороточной HCV РНК не менее чем на $1 \log_{10}$ (т.е. в 10 раз)

Дифференциальный диагноз с ЛПП(!)

- ✓ Наиболее часто – на фоне применения ритуксимаба, особенно в комбинации с преднизолоном
- ✓ Тяжелое поражение печени наблюдается редко, но выживаемость, по-видимому, не влияет

Dizdar O. 2008; Enishi D. 2010; Mahale P. 2012

Реактивация HCV-инфекции у больных В-клеточной лимфомой

- 553 пациента с В-клеточной лимфомой, 131 HCV(+), 422 HCV(-)
- Все получали терапию по схеме RCHOP
- Клинически значимое ЛПП у 27% HCV(+) vs. 3% HCV(-)
- HCV-инфекция – фактор риска гепатотоксических реакций (hazard ratio: 14.72, 95%-ный ДИ: 6.37-34.03; $P < 0,001$)
- В процессе химиотерапии наблюдалось достоверное повышение уровня вирусемии ($P = 0,006$)

НО: общая выживаемость и 3-летняя выживаемость без прогрессирования в группах статистически достоверно не различались (75% и 84%, $P = 0,07$; 69% и 77%, $P = 0,22$)

Enishi D. et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. Blood. 2010; 116: 5119-25

Адеметионин и профилактика FOLFOX-индуцированной гепатотоксичности

105 пациентов с колоректальным раком

- FolFox IV* 12 курсов N=45
- FolFox IV 12 курсов + S-адеметионин 400 мг 2 раза/сут N=60

57% vs 30% (p=0,002)

Модификация основной терапии			
	FOLFOX IV	FOLFOX IV+ AdeMet	P
Отмена курса	21 (47%)	7 (11%)	<0,0001
Снижение дозы	8 (18%)	2 (3%)	0,031
Отмена терапии	3 (6%)	0	NS

* FolFox IV - фторурацил, оксалиптин, лейковарин, элокситин

Vincenzi B, Santini D, Pizzini AM, et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: retrospective analysis in patients affected by resectable colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. Expert Opin Drug Saf. 2011;3(3):340-6.

HCV РНК и гистологические признаки воспаления

Уровень HCV РНК не коррелирует со степенью воспаления ткани печени

Генотип

- 1
- 2
- ▲ 3
- ◆ 4

Ferrera-Gonzalez A, et al. Semin Liver Dis. 2004;24:9-18.

HCV РНК и тяжесть повреждения печени

Уровень HCV РНК не коррелирует со степенью фиброза

Генотип

- 1
- 2
- ▲ 3
- ◆ 4

Ferrera-Gonzalez A, et al. Semin Liver Dis. 2004;24:9-18.

Гепатотоксичность или реактивация HCV-инфекции?

На фоне химиотерапии АЛТ ≥ 2.5 ВЛН и общий билирубин ≥ 3.1 мг/дл у 8 из 33 больных HCV (+) и у 36 из 241 HCV (-) (24% vs 15% p=0,13)

Zuckerman E, Zuckerman T, Douer D, Qian D, Levine AM. Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic malignancies. Cancer 1998;83:1224-30

Из 37 пациентов HCV (+) – у 33 нет изменений биохимических тестов, у 4 – признаки острого лекарственного гепатита (10,8%)

Lepri M, Longo G, Ferrari MG, et al. Clinicopathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphoma without lymphomatous dyscrasias. Ann Oncol 1998;9:629-3

Адеметионин и профилактика В-XELOX-индуцированной гепатотоксичности

ДИЗАЙН

78 пациентов с колоректальным раком

- 46 только ПХТ (В-XELOX – бевацизумаб, капецитабин, оксалиплатин)
- 32 ПХТ + адеметионин

Уровень печеночных ферментов оценивали исходно и после каждого цикла ПХТ

Критерии включения

Пациенты с исходно увеличенной активностью печеночных ферментов до 2,5N

Длительность приема адеметионина

перорально по 400 мг 2 раза /сут в течение всего курса ПХТ

B. Vincenzi, D. Santini 2012

Адеметионин и профилактика В-XELOX-индуцированной гепатотоксичности

Уровень печеночных ферментов к концу адьювантной терапии был значительно ниже у пациентов, получавших адеметионин

Контрольная группа (штрихованная)

С гептралом (белая)

B. Vincenzi, D. Santini 2012

Алгоритм ведения пациентов с HCV-инфекцией и планируемой химиотерапией

- Выявление вируса гепатита С у пациента с онкологическим заболеванием не является основанием для изменения плана лечения основного заболевания
- При повышении АЛТ или АСТ более чем 3 раза от исходного уровня по возможности редуцировать дозы иммуносупрессоров с учетом продолжительности запланированного курса и динамики лабораторных показателей
- При подозрении на ЛПП назначить препараты «гепатопротективного» ряда с учетом доказательной базы
- При повышении сывороточного билирубина и/или признаках гипокоагуляции – иммуносупрессоры отменить

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



А. О. Буеверов

Хронические HCV и HBV-гепатиты у онкологических (гематологических) больных. Дифференцированный подход

32

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



А. О. Буеверов

Хронические HCV и HBV-гепатиты у онкологических (гематологических) больных. Дифференцированный подход

33

Сердечно-сосудистые осложнения химиолучевой терапии онкологических заболеваний

Г. Е. Гендлин

презентация

Сердечно-сосудистые осложнения химиолучевой терапии онкологических заболеваний

Г.Е.Гендлин

Кафедра госпитальной терапии № 2
(зав. кафедрой – профессор, академик РАН Г.И.Сторожаков)

Химиотерапевтические препараты, обладающие кардиотоксическим эффектом.

Антрациклины (доксорубин, даунорубин и др.) - электрокардиографические изменения, аритмии, кардиомиопатия, острая и хроническая сердечная недостаточность.
Митоксантрон – кардиомиопатия.
5-флюоурацил – стенокардия, инфаркт миокарда, систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка.
Циклофосфамид, ифосфамид - геморрагический миоперикардит, обратимая дисфункция левого желудочка.
Цисплатин - стенокардия, инфаркт миокарда.
Этопозид - стенокардия, инфаркт миокарда.
Амсакрин - неспецифические электрокардиографические изменения, аритмия, хроническая сердечная недостаточность.
Паклитаксел - синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада, ишемия левого желудочка, кардиомиопатия (в комбинации с антрациклинами).
Цитозин арабинозид - аритмия, хроническая сердечная недостаточность, перикардит.
Интерферон - аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда, кардиомиопатия.
Интелейкин-2 - синдром повышенной проницаемости капилляров, аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда, кардиомиопатия,

Состояние проблемы

- Больные с лимфопролиферативными заболеваниями являются потенциально излечимыми.
- В основе достижений современной онкологии лежит применение эффективных комбинаций химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии, позволивших улучшить прогноз и увеличить безрецидивную выживаемость больных.
- Важными побочными эффектами современного противоопухолевого лечения являются возникновение вторичных опухолей и кардиотоксичность, лучевые поражения сердца.
- Следовательно, при успешном лечении основного заболевания возникает вероятность снижения качества жизни и/или смерти больного в отдаленном периоде

Классификация доксорубициновой (антрациклиновой) кардиотоксичности

Острая - развивается у 0,4 - 41 % больных в момент введения антрациклинов или через несколько часов после него. Чаще всего проявляется изменениями на ЭКГ без тяжелых клинических проявлений

Подострая – встречается редко, проявляется спустя несколько недель после введения. Наиболее частое проявление – токсический перикардит и/или инфаркт миокарда.

Хроническая – проявляется чаще всего в течение первого года после окончания лечения у 0,4 – 23 % больных симптомами хронической сердечной недостаточности.

Поздняя хроническая – чаще развивается у пациентов, получавших относительно низкие дозы антрациклинов (менее 480 мг/м²) и может проявляться спустя многие годы после окончания лечения доксорубицином, длительно носит субклинический, а затем - прогрессирующий характер.

Wojtacki J et al., 2000

Состояние проблемы (продолжение)

- ✓ Механизм действия противоопухолевых препаратов направлен на подавление роста опухолевых клеток, за счет усиления апоптоза и других процессов, присутствующих также в нормальной ткани.
- ✓ Последнее объясняет имеющуюся у многих из этих препаратов кардиотоксичность.
- ✓ Это ведет к развитию кардиологических осложнений у таких больных, как во время проведения химиотерапии, так и в отдаленные сроки после нее.

Факторы, предрасполагающие к развитию кардиотоксичности

1. суммарная доза (для доксорубина доза, превышающая 500-550 мг/м²)
2. общая доза, введенная за день или курс химиотерапии
3. скорость и порядок введения препаратов
4. облучение средостения в анамнезе
5. возраст (младше 15 и старше 65 лет)
6. женский пол
7. одновременное введение нескольких противоопухолевых средств (антрациклиновые антибиотики, циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат)
8. предшествующая терапия антрациклинами
9. сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы
10. дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneзиемия).

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных



14-15 мая 2015, Москва

Г. Е. Гендлин

Сердечно-сосудистые осложнения химиолучевой терапии онкологических заболеваний

Острая кардиотоксичность

! Острая кардиотоксичность значительно меньше изучена, чем остальные ее виды.
! Считается, что в основном острая кардиотоксичность проявляется только изменениями на ЭКГ, которые исчезают в течение 1 месяца или месяцев после окончания химиотерапии.
! Однако, известны случаи острой кардиотоксичности, потребовавшие неотложных мероприятий и лечения в кардиореанимационном отделении.

Клинический пример №1

Больной О., 27 лет.
Диагноз лимфома Ходжкина вариант нодулярный склероз (NS2) с выраженной эозинофильной инфильтрацией, с поражением медиастинальных лимфатических узлов, с распространением на мягкие ткани грудной стенки, деструкцией рукоятки грудины, вовлечением перикарда, распространением на левую долю щитовидной железы, поражением шейных лимфатических узлов слева, IV A стадия.

Клинический пример №1

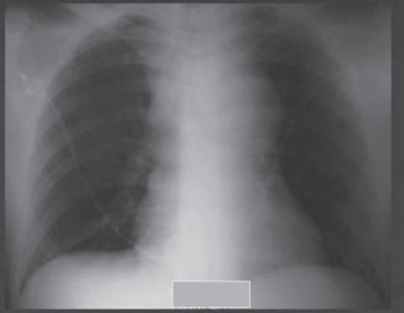
Учитывая неблагоприятный прогноз, больному была назначена полихимиотерапия по схеме EA(50)COPP-14 в рамках российско-германского протокола. Первый курс состоял из:
адриабластина 100 мг в/в кап. в 1 день
циклофосфана 1300 мг в/в кап. в 1 день
этопозида 200 мг в/в кап. 1-3 дни
натулана 200 мг внутрь 1-7 дни
винкристина 2 мг в/в струйно на 8 день
преднизолона 80 мг внутрь 1-7 дни.

ЭКГ больного О. после химиотерапии



> типичный ангинозный приступ с иррадиацией в обе руки, сопровождающейся одышкой и слабостью
> гемодинамические показатели при этом оставались в пределах нормы
> на ЭКГ динамика инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка.
> в биохимическом анализе крови отмечено повышение и нарастание

Rg-грамма больного О. после химиотерапии



ЭКГ больного О. на фоне терапии



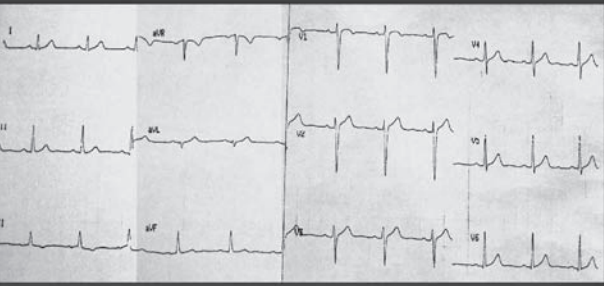
❖ болевой синдром купирован наркотическими препаратами
❖ проводилась терапия антиангинальными препаратами, малыми дозами ингибиторов АПФ и антикоагулянтами
❖ ангинозные боли не возобновлялись
❖ кардиоспецифические ферменты вернулись к нормальными значениям

Rg-грамма больного О. перед химиотерапией

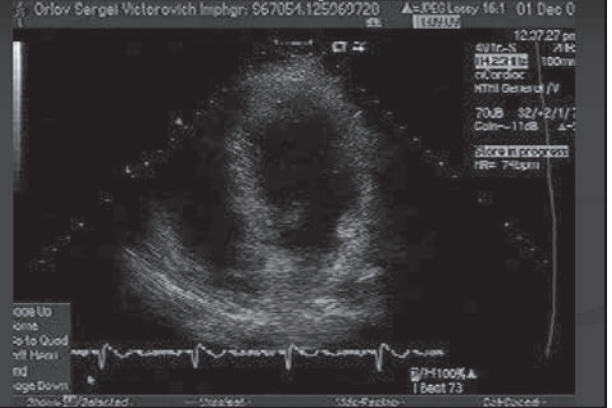


Прямая проекция

ЭКГ больного О. до химиотерапии



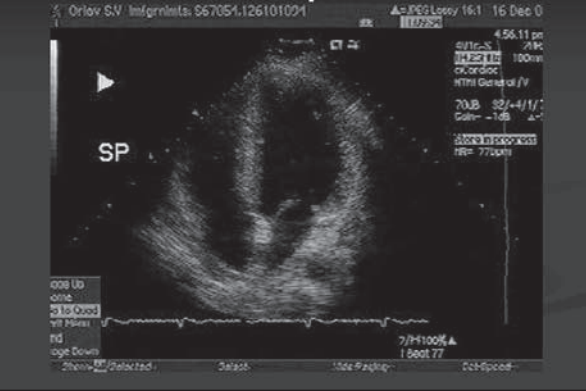
ЭХО-КГ больного О. до химиотерапии



Динамика кардиоспецифических ферментов на фоне терапии

Показатели	Через 1 день	Через 2 дня	Через 3 дня	Через 4 дня	Через 5 дней
Тропонин, мкг/кг	22				
КФКмб, Е/л	202	219	93	19,4	13
КФКобщ, Е/л	1791	2080	850	227	138
АЛТ, Е/л	72	69	70	64	72
АСТ, Е/л	179	211	139	64	50
ЛДГ, Е/л	863	1109	1267	1196	959

ЭХО-КГ больного О. после химиотерапии



ЭХОКГ больного О. до и после химиотерапии



I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Г.Е. Гендлин

Сердечно-сосудистые осложнения химиолучевой терапии онкологических заболеваний

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

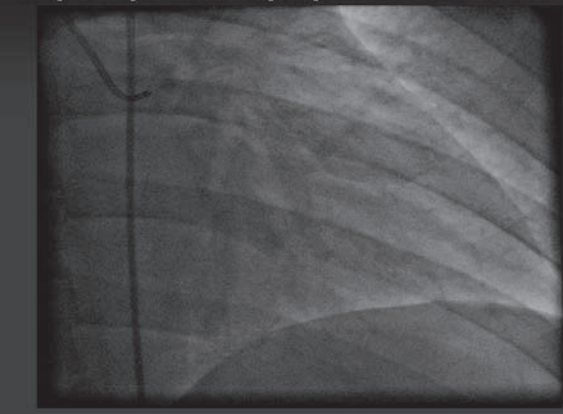
14-15 мая 2015, Москва



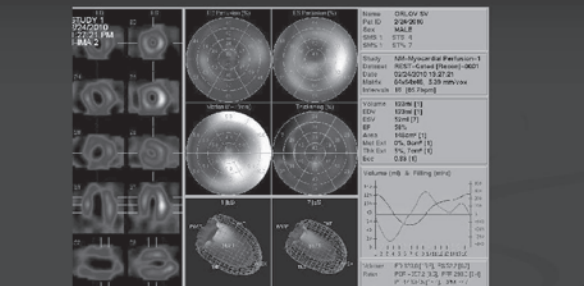
Г.Е. Гендлин

Сердечно-сосудистые осложнения химиолучевой терапии онкологических заболеваний

Коронароангиография больного О.



Перфузионная томосцинтиграфия миокарда с Tc-99M тетrafosмином больного О.



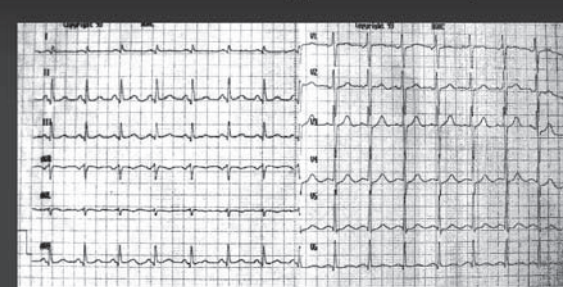
По данным исследования выявлен достоверный очаг снижения перфузии на верхушке, умеренный гипокинез верхушки с переходом на передне-перегородочные отделы ЛЖ; диффузные изменения коронарного русла, при ФИ 58 %
Е.Н.Остроумов,

Клинический пример №2

Больной Н. 37 лет с диагнозом лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз с вовлечением надключичных, внутригрудных, забрюшинных лимфатических узлов, селезенки и костного мозга, стадия IVs Б.

Больному назначена полихимиотерапия по схеме ABVD.
Проведен 1 курс, который состоял из:
адриабластина 40 мг,
блеомицина 15 мг,
винбластин 10 мг,
дакарбазин 670 мг.

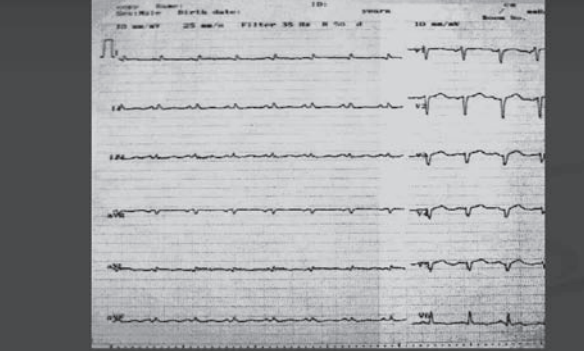
ЭКГ больного Н. до химиотерапии



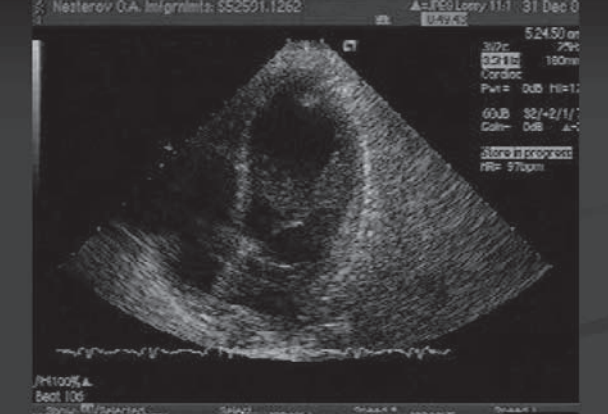
При поступлении больного Н. в ОРИТ ГКБ №12 (база кафедры)

Состояние крайне тяжелое.
Сознание ясное. Жалобы на жгучие боли за грудиной. Ортопноэ.
Кожные покровы бледные, чистые.
В шейной и надключичной области слева пальпировались увеличенные лимфатические узлы.
В легких дыхание диффузно ослаблено, от углов лопаток выслушивались влажные, мелкопузырчатые хрипы, ЧД 24 в мин.
Тоны сердца глухие, ритмичные, в 3-ем межреберье слева выслушивался систолический шум. ЧСС 95 в мин. АД 90/60 мм рт.ст.
Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Печень по края реберной дуги.
Обращали на себя внимание выраженные отеки нижних конечностей.
В биохимическом анализе крови тропонин 18 мкг/кг.

ЭКГ больного Н. после химиотерапии



ЭХО-КГ больного Н. после химиотерапии



Рентгенография больного Н.



Прямая проекция

Аутопсия больного Н.



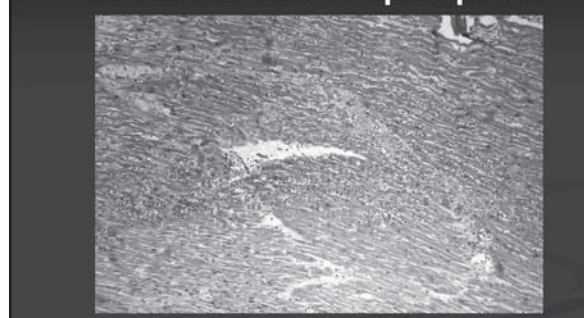
атеросклероз коронарных артерий 2 степени, III стадии, стеноз до 75% передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с обтурирующим красным тромбом.

Аутопсия больного Н., гистологический препарат 1.



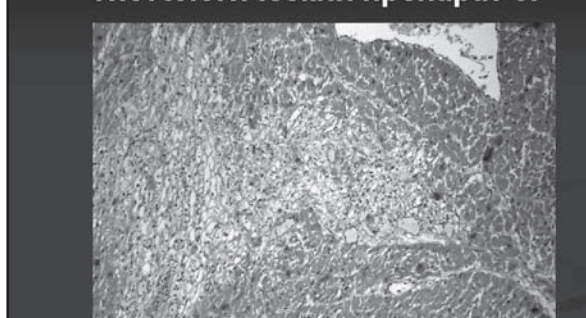
обтурирующий красный тромб в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии.

Аутопсия больного Н., гистологический препарат 2.



субэпикардальный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка и передней части межжелудочковой перегородки 6,0 x 7,5 x 6,0 см, давность 5-7 суток.

Аутопсия больного Н., гистологический препарат 3.



рубцовые изменения нижней стенки левого желудочка 6,0 x 5,0 x 0,7 см.

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных



14-15 мая 2015, Москва

Г.Е. Гендлин
Сердечно-сосудистые осложнения химиолучевой терапии онкологических заболеваний

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных



14-15 мая 2015, Москва

Г.Е. Гендлин
Сердечно-сосудистые осложнения химиолучевой терапии онкологических заболеваний

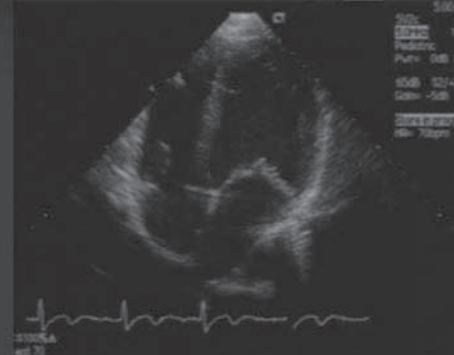
- ✓ Имеются единичные сообщения об ухудшении течения ИБС после химиотерапевтического лечения лимфом.
 - ✓ Они касаются, в основном, отдаленного периода.
1. Sten Myrehaug, Blood. 2010;116(13):2237-2240.
 2. JM Calvo-Romero et al. The Annals of Pharmacotherapy: 2001; Vol. 35, No. 11, pp. 1403-1405.
- ✓ Нами показано, что острые СС события в момент введения химиопрепаратов могут быть связаны с как прямым токсическим воздействием препаратов на миокард, так и развитием ОИМ вследствие наличия скрытой ИБС.

Поражения сердца после лучевой терапии

«Лучевая болезнь сердца»

- поражение перикарда (экссудативный или констриктивный перикардит)
- диффузный фиброз миокарда
- сужение устьев коронарных артерий
- поражение водителей ритма
- изменения клапанов сердца

Миксоматозная дегенерация и пролапс митрального клапана, В-режим



«Лучевая болезнь сердца» (продолжение)

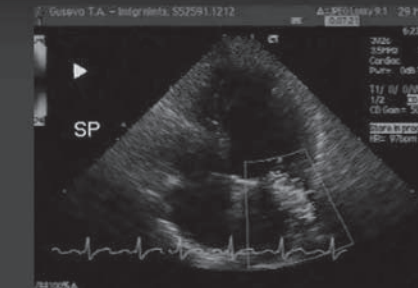
Поскольку облучается чаще всего переднее средостение, страдают больше всего структуры попадающие в плоскость радиоактивного луча.

Наиболее часто развивается фиброз и тугоподвижность проксимальной части передней створки митрального клапана.



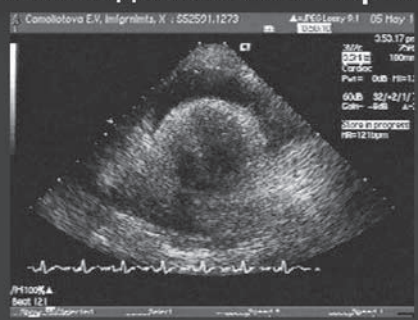
Эхокардиограмма больной, получавшей лечение лучевой терапией несколько лет назад.

«Лучевая болезнь сердца»



Та же больная, цветной доплер.

Экссудативный перикардит больной С, 30 лет, после лучевой терапии Ходжкинской лимфомы.



«Лучевая болезнь сердца» (продолжение)

- в основе клапанных изменений лежит кальцификация створок и фиброзного скелета сердца
- чаще всего возникает комбинация стеноза и недостаточности аортального клапана
- нередко митральная и трикуспидальная регургитация

Ревматическая болезнь сердца, ревматический митральный порок сердца



Доксорубициновая кардиомиопатия

Подострая кардиотоксичность

Встречается достаточно редко. Развивается спустя 6-8 месяцев после окончания химиотерапии. Клиническая картина стертая и проявляется токсическим миокардитом и/или перикардитом.

Хроническая и поздняя кардиотоксичность

- ❖ Хроническая кардиотоксичность проявляется симптомами сердечной недостаточности, которые развиваются в течение первого года после лечения противоопухолевыми препаратами.
- ❖ Поздняя хроническая кардиотоксичность может развиваться спустя годы и десятилетия после лечения, клиническая картина носит субклинический и прогрессирующий характер, с развитием застойной сердечной недостаточности.
- ❖ Поздняя хроническая кардиотоксичность развивается у пациентов, который получили сравнительно низкие дозы химиотерапевтических препаратов и у детей.

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Г.Е. Гендлин

Сердечно-сосудистые осложнения
химиолучевой терапии онкологических
заболеваний

40

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва

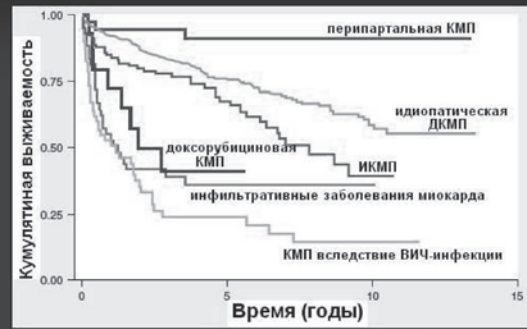


Г.Е. Гендлин

Сердечно-сосудистые осложнения
химиолучевой терапии онкологических
заболеваний

41

Выживаемость больных с различными видами кардиомиопатий



Felker GM, et al: N Engl J Med 342:1077-1084, 2000.

112 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Получали антрациклиновые антибиотики в составе схем химиотерапевтического лечения. В исследование вошли пациенты с установленным диагнозом лимфомы Ходжкина, неходжкинской В-клеточной крупноклеточной лимфомы и анапластической лимфомы, I – IV стадии.

44 пациента обследованы до и после первого курса лечения. Из них 31 больной – наблюдался до и после химиотерапевтического лечения.

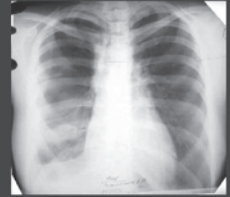
24 пациента - наблюдение начиналось до проведения химиотерапии, проводилось серийно за время лечения и в отдаленном периоде – через 6 месяцев после окончания лечения.

68 пациентов обследованы в периоде ремиссии после химиотерапии в сроки от 0.5 года до 30 лет после окончания лечения.

Больная 3., 32 года

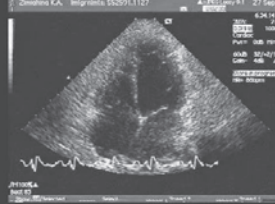
Диагноз: Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома с поражением периферических лимфоузлов, средостения, перикарда и левого легкого. Лечение по схеме «BEACOPP» (входит доксорубицин) в 1994 г. Доксорубициновая (антрациклиновая) кардиомиопатия. ХСН, ФК IV.

Рентгенограмма органов грудной клетки



Признаки застоя, жидкость в правом гемитораксе

Эхокардиограмма



Диффузный гипокинез, полость ЛЖ не расширена, ФИ=25.6%

Больная 3., 32 года (продолжение)

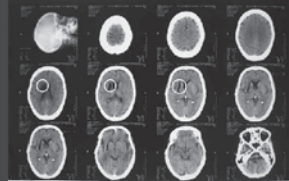
Диагноз: Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома с поражением периферических лимфоузлов, средостения, перикарда и левого легкого. Лечение по схеме «BEACOPP» (входит доксорубицин) в 1994 г. Доксорубициновая (антрациклиновая) кардиомиопатия. ХСН, ФК IV.

Эхокардиограмма



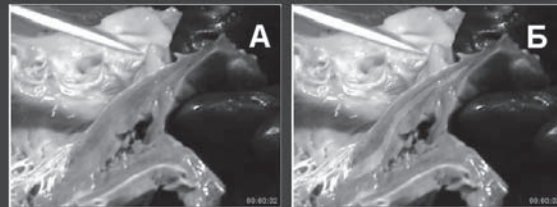
Тромбоз желудочков сердца

КТ головного мозга

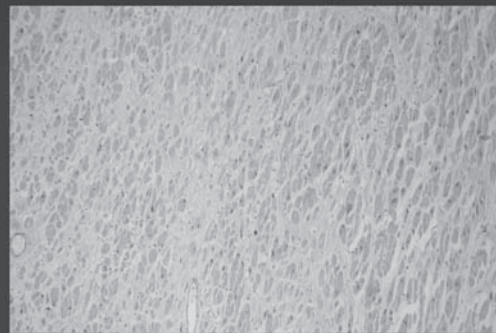


Киста в правой гемисфере

Аутопсия больной 3.



Аутопсия больной 3., гистологический препарат.



I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Г.Е. Гендлин

Сердечно-сосудистые осложнения химиолучевой терапии онкологических заболеваний

42

Рекомендации:

1. Препараты не должны применяться у больных с ФИ < 30 %.
2. Если исходная ФИ составляет от 30 % до 50 %, функция левого желудочка должна оцениваться перед каждой новой дозой антрациклинов.
3. Общими действующими критериями, требующими отмены антрациклиновой терапии, являются снижение фракции выброса левого желудочка более 10 % от исходного уровня в течение терапии или ниже 30 % и ниже за время химиотерапевтического лечения.
4. Если исходная ФИ равна 50 % и более, в дальнейшем она должна измеряться при получении больным суммарной дозы 300 - 350 мг/м².

АСС/АНА 2005

В соответствии с нашими данными:

5. следует выявлять больных с быстрым снижением КДО (иКДО) после окончания лечения.
6. также следует выявлять больных с предшествующей анемией и исходно низким уровнем общего белка.

Благодарю за внимание!

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Г.Е. Гендлин



Сердечно-сосудистые осложнения химиолучевой терапии онкологических заболеваний

43

Заместительная ферментная терапия у больных онкологического профиля

Ю. А. Кучерявый

презентация

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ
 Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
 НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»
 Отделение гастроэнтерологии и паллиативной терапии

Заместительная ферментная терапия у больных онкологического профиля

Кучерявый Ю.А.

Москва, 2015

Раскрытие информации о потенциальном конфликте интересов

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздрава РФ
 Главный гастроэнтеролог ОАО «РЖД»

ФИНАНСОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Научные гранты/клинические исследования: Грант Президента РФ для молодых к.м.н., Грант Президента РФ на ИШ 2010 (со-получатель), GerDQ validation Rus (2012) ЭЗТН-ЭБЛ-4-02/11 (PI; 2013)

Лектор: Астра Зенека, Фалк, Эбботт, Илсен, Берингер
 Член научного (консультативного) совета: нет
 Консультант: нет
 Сотрудник (в том числе – частичная занятость): нет

Представленные материалы содержат сведения только о зарегистрированных в России показателях к применению препарата Креон

Актуальность проблемы

- Наличие объемной теоретической базы
 - Экспериментальные исследования
 - Экстраполяционные модели
- Слабая доказательная база
 - Единичные многоцентровые РКИ
 - Разногласия в Рекомендациях и экспертных мнениях
- Низкая информированность врачей и пациентов о необходимости ЭФТ, отсутствие четких алгоритмов назначения и контроля эффективности лечения

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
 ЭФТ – заместительная ферментная терапия

Lu Y, Carey S. Translating Evidence-Based Practice Guidelines Into a Summary of Recommendations for the Nutrition Management of Upper Gastrointestinal Cancers. *Nutr Clin Pract.* 2014 May; 6:29(4):518-525.

Этиологические показания для терапии полиферментными препаратами в онкологии



- рак поджелудочной железы
- рак большого дуоденального сосочка
- состояние после гастроэктомии
- состояние после резекции поджелудочной железы или панкреатэктомии

Кучерявый Ю.А. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность после оперативных вмешательств на желудке и поджелудочной железе // Хирургия. 2012. № 1. С. 42-46.

Патогенетические показания к терапии панкреатическими ферментами в онкологии

Состояние	Механизм	Комментарии
Любой распространенный опухолевый процесс	- Опухолевая интоксикация; анорексия, тошнота и рвота;	- Снижение поступления питательных веществ;
	- преобладание катаболических процессов;	- повышенный расход нутриентов;
	- повышенное потребление питательных веществ опухолью	- потеря питательных веществ
Полихимиотерапия	- Анорексия, тошнота и рвота; - диарея	- Снижение поступления питательных веществ; - потеря нутриентов

Назначение панкреатина дает больше шансов на пищеварительный гидролиз попавших в желудочно-кишечный тракт нутриентов в условиях выраженного энергодефицита макроорганизма

Кучерявый Ю.А. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность после оперативных вмешательств на желудке и поджелудочной железе // Хирургия. 2012. № 1. С. 42-46.

Патогенетические показания к терапии панкреатическими ферментами в онкологии

Нозология	Механизм	Комментарии
Рак pancreas, БДС	- Блок главного панкреатического протока; - Запещение паренхимы железы опухолевой тканью - Анорексия, гиповолемия	Дефицит ферментов в ДПК; обструктивный панкреатит вплоть до панкреонекроза Дефицит ферментов в двенадцатиперстной кишке Сгущение секрета, белковые пробки в протоках
Резекция pancreas /	- Белковая недостаточность	Прогрессия экзокринной недостаточности за счет снижения синтеза зимогенов
Панкреатикоэнтероанастомоз	Отсутствие достаточного для синтеза зимогенов объема экзокринной паренхимы	Дефицит ферментов в двенадцатиперстной кишке
Панкреат-эктомия	Отсутствие компенсаторных возможностей ферментами слюны, желудка, тонкой кишки	Отсутствие прямого контакта с желчью, «плодный» контакт с хинином, инактивация ферментов Прогрессирующая трофическая недостаточность, хроническая диарея, гиповолемия, тромботические осложнения

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Ю.А. Кучерявый

Заместительная ферментная терапия у больных онкологического профиля

Патогенетические показания к терапии панкреатическими ферментами в онкологии

Нозология	Механизм	Комментарии
Гастрэктомия	Отсутствие пассажа по ДПК, атрофия эпителия	Снижение секреции секретина и холецистокинина, снижение объема секрета, его стущение; прогрессирование или развитие панкреатита
Ваготомия		- Снижение нейротропных стимулирующих влияний на рапсвас - развитие ЖКБ и билиарного панкреатита
	Отсутствие адекватной сегрегации хинуса с панкреатическими ферментами	«Поздний» контакт панкреатического сока с хинусом, доминирование пристеночного гидролиза, потеря нутриентов

Назначение панкреатина необходимо ввиду отсутствия компенсаторных возможностей макроорганизма, дефицит поступления микронутриентов в кровь существенно ухудшает прогноз и минимизирует успех радикального лечения

Кучерявый Ю.А. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность после оперативных вмешательств на желудке и поджелудочной железе // Хирургия. 2012. №1. С. 42-46.



Клинические маркеры экзокринной панкреатической недостаточности

Что нам позволяет думать, что она есть?

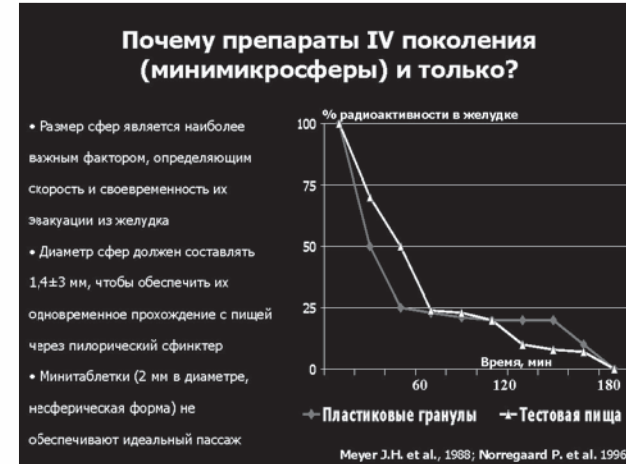
- «жирный стул» (стеаторея)
- кусочки непереваренной пищи в стуле (лиенторея)
- увеличение суточного объема фекалий (полифекалия) при отсутствии сокращения объема рациона
- стойкая диарея в отсутствие других видимых причин
- стойкий метеоризм, особенно через 1-2 часа после приема пищи
- сахарный диабет, вероятно связанный с текущим процессом

Damerla V. et al; 2008; Маев И.В., Кучерявый Ю.А., 2008

Полиферментные препараты в России: что реально имеется в арсенале врача? Доказательная медицина или личный опыт?

Группы препаратов	Доказательная база РКИ*	Сравнительные исследования	Комментарии
Энтеросолюбильные таблетки панкреатина	Нет!	Слабый эффект	Недоказанная эффективность, инактивация препарата
Энтеросолюбильные таблетки панкреатина + компоненты желчи	Нет!	Слабый эффект	Недоказанная эффективность, широкий спектр противопоказаний
Ферменты растительного происхождения	Нет!	Нет!	Отсутствие эффекта
Микротаблетки, минимикросферы	Да	Да	Даже высокодозовая монотерапия может быть недоста точно эффективна!

*РКИ – рандомизированные контролируемые исследования



Режим приема Креона после гастрэктомии

- капсулы препарата вскрывать
- минимикросферы высыпать дробно в ложку с принимаемой пищей, запивать глотком воды
- препарат принимать во время каждого приема пищи, содержащего жир или белок
- дозы – не менее 10000 ЕД липазы на прием пищи (6-9 раз в день)

Абсолютные клинические показания для заместительной ферментной терапии в онкологии

- стеаторея при потере с калом более 15 г жира в сутки;
- прогрессирующая трофологическая недостаточность;
- стойкий диарейный синдром и диспепсические жалобы;
- сочетание признаков экзокринной недостаточности с наличием болевого абдоминального синдрома, типичного для поражения поджелудочной железы

Damerla V. et al; 2008; Маев И.В., Кучерявый Ю.А., 2008; 2012

Дозы микрокапсулированного панкреатина для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности

	ЕД липазы
Завтрак (основной прием пищи)	25,000-40,000
1-й промежуточный прием пищи	10,000-20,000
Обед (основной прием пищи)	25,000-40,000
2-й промежуточный прием пищи	10,000-25,000
Ужин (основной прием пищи)	25,000-40,000
3-й промежуточный прием пищи	10,000-20,000

Итого: 105 000 – 185 000 ЕД липазы / сут

Коррекция экзокринной недостаточности: почему акцент на липазу?

- Дефицит липазы развивается раньше и выражен сильнее.
- Липаза по сравнению с амилазой и протеазами в большей степени подвергается протеолитическому гидролизу.
- Недостаточность панкреатических протеаз может быть компенсирована кишечными протеазами, панкреатической амилазы – амилазами слюны и кишечника.
- Компенсаторные возможности слюнной и желудочной липаз значительно ниже и не могут предотвратить появление стеатореи при панкреатической недостаточности.

Regan P.T. et al., 1979; Layer P. et al., 1990; DiMagno E.P., 2001

Оценка безопасности длительной терапии панкреатическими ферментами (двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование)

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

За период наблюдения не отмечено достоверных признаков нарушения эндо- и экзокринной функции поджелудочной железы, а также морфологических изменений поджелудочной железы

В здоровой поджелудочной железе не происходят приспособительные реакции на фоне ферментной терапии панкреатина в больших дозах

Friess H. et al., Int.J.Pancreatol., 1998

Креон vs дженерики микросфер: так ли они одинаковы?

- Частицы, которые содержатся в капсуле дженерика, практически невозможно назвать сферами, так как они имеют неправильную форму, к тому же значительно крупнее минимикросфер Креона.
- Около половины частиц дженерика уже разрушены и превратились в порошок и обломки.
- Следовательно, часть панкреатина, превращенная в порошок, будет инактивирована в желудке сразу же после растворения капсулы.

Н.Б. Губергриц, 2008



I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Ю.А. Кучерявый

Заместительная ферментная терапия у больных онкологического профиля

46

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Ю.А. Кучерявый

Заместительная ферментная терапия у больных онкологического профиля

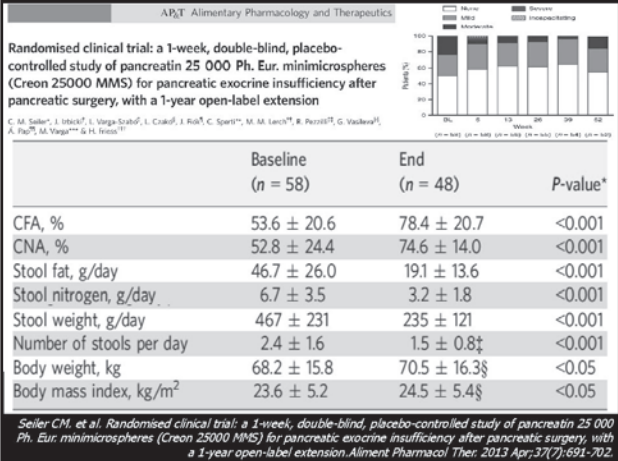
47

Качество жизни больных РПЖ и заместительная ферментная терапия

Тематический контент-анализ, телефонный опрос; Австралия

- пациенты с диагнозом рака поджелудочной железы (N = 12), лица, осуществляющие уход за больным/члены семьи (N = 23), а также группу родственников умерших пациентов (N = 14).
- Основным вопросом качества жизни были трудности в коррекции кишечных симптомов и сложные вопросы по питанию. Затруднения были связаны с отсутствием информации о мальабсорбции и лечении симптомов ВНПЖ, отсутствием стандартного консультирования по диете: отмечено нежелание врачей назначать ферментные препараты и плохое понимание дозы в отношении рекомендаций по питанию.

«Мы обсудили с ним ферменты поджелудочной железы. Он [врач] сказал: «О, я не знаю, хороша ли это идея. Мы обложим некоторые вещи, и он, вероятно, очень сомневается. Возьмем ли это?»
«Мы вернулись к аналогии, и просто рассказали ей все о панкреатических ферментах, и она с радостью выгнала нас на свои рыбки, потому что очень рада.»
«Я не знала о таблетках Креон® и мне их не назначили. Я пошла к онкологу ... пошла на прием мне удалось через 5 недель и вот тогда она назначила мне Креон®. С тех пор я была в порядке.»
 Gooden HM, White KJ. Pancreatic cancer and supportive care—pancreatic exocrine insufficiency negatively impacts on quality of life. Support Care Cancer. 2013 Jul;21(7):1835-41.



Seller CM, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Apr;37(7):691-702.

Заключение (I)

- Заместительная ферментная терапия минимикросферами панкреатина является обязательным компонентом паллиативной терапии пациентов с РПЖ наряду с использованием других средств симптоматического лечения (октреотид, анальгетики, диуретики и т.п.), поскольку она позволяет пациенту получать полноценное питание для борьбы с болезнью
- Только адекватная заместительная ферментная терапия панкреатином у больных неоперабельным раком поджелудочной железы позволяет значительно увеличить низкую продолжительность жизни больных и увеличить ее качество

Wiebe L.A. A myriad of symptoms: new approaches to optimizing palliative care of patients with advanced pancreatic cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2012:243-8.
 de-Madaria E, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). Pancreatology. 2013;13(1):18-28.

Заключение (II)

- Для заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности должны использоваться только современные оригинальные препараты панкреатина IV поколения в виде минимикросфер (Креон)
- Препарат должен приниматься во время любого приема пищи, содержащего белок и жиры
- Длительная (пожизненная) терапия ферментами безопасна, не вызывает привыкания и является залогом противорецидивного лечения ХП

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных



14-15 мая 2015, Москва

презентация

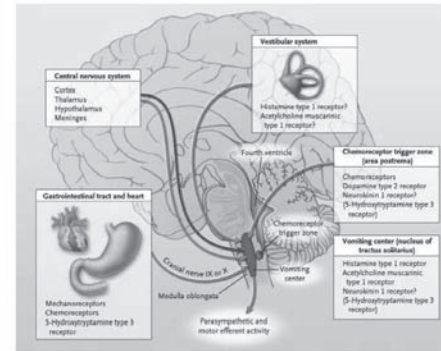
Новые возможности в профилактике тошноты и рвоты индуцированной химиотерапией

Д.м.н. Гладков О.А., г. Челябинск

Раскрытие информации о финансовой заинтересованности

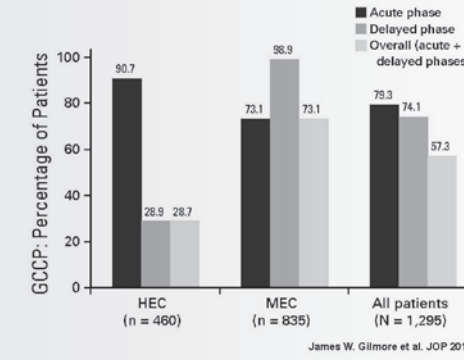
- Нет финансовой заинтересованности

Возникновение тошноты и рвоты – комплексный мультифакторный процесс



Krakauer EL et al. N Engl J Med 2005;292:817-825.

Адекватность назначения противорвотной терапии, в соответствии с рекомендациями, пациентам получающим химиотерапию в США



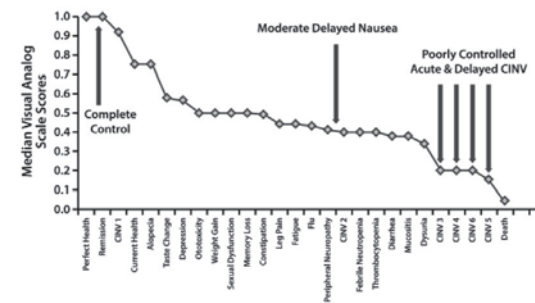
Что необходимо учитывать при назначении противорвотной терапии



Классификация тошноты и рвоты индуцированной химиотерапией

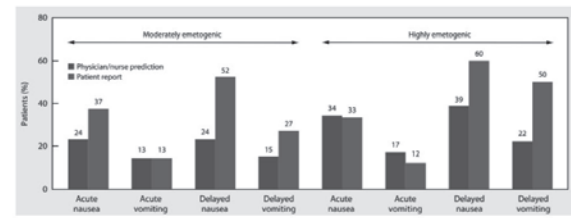
- Острая – от 0 до 24 часов
- Отсроченная – от 25 до 120 часов
- Тошнота и/или рвота ожидания
- Неконтролируемая рвота – возникающая несмотря на профилактику и требующая дополнительного медикаментозного лечения
- Рефрактерная - когда использование профилактики и дополнительного медикаментозного лечения было неэффективно на предшествующих циклах химиотерапии

Влияние тошноты и рвоты на качество жизни больных раком яичников



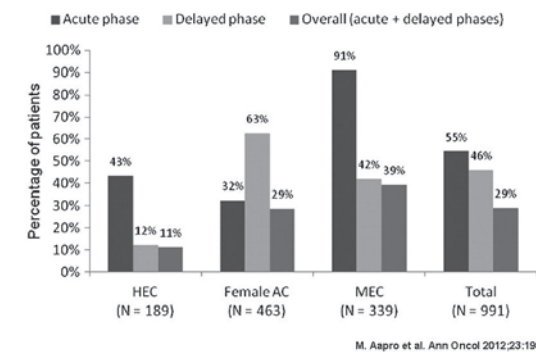
Адаптировано Sun CC et al. Support Care Cancer. 2005;13(4):219-227.

Сравнение оценки предполагаемой тошноты и рвоты врачом-персоналом и репортированной пациентами



Адаптировано Grunberg SM et al. Cancer 2004;100:2261-2268.

Адекватность назначения противорвотной терапии, в соответствии с рекомендациями, пациентам получающим химиотерапию в ЕС

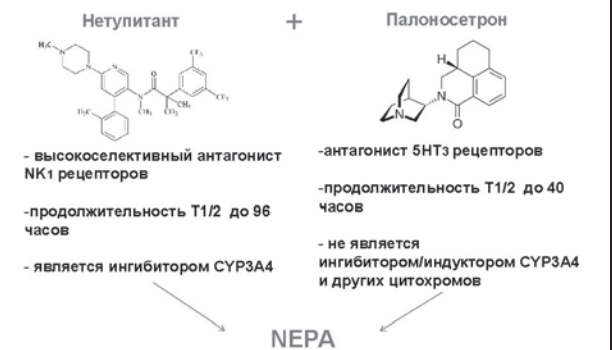


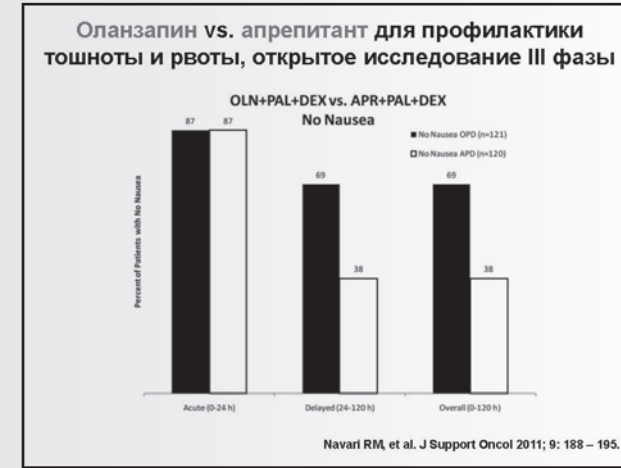
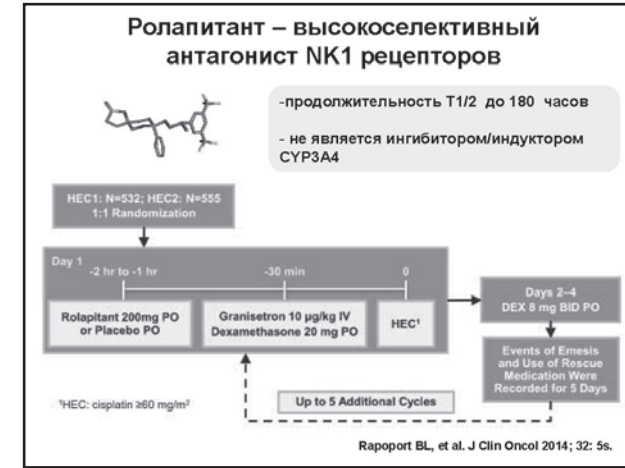
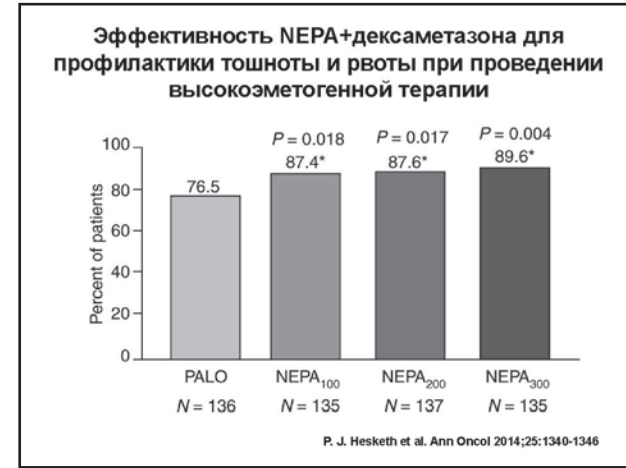
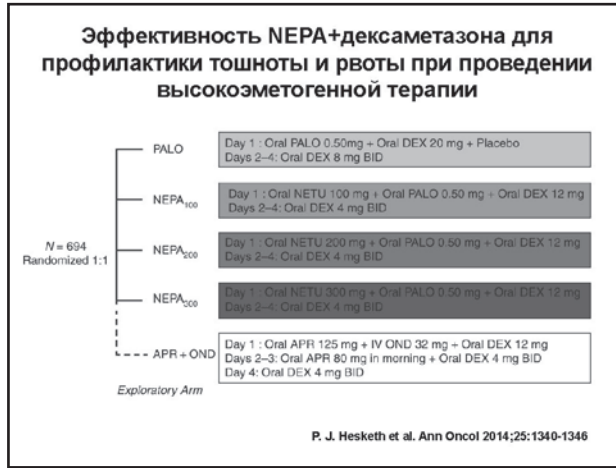
Острая тошнота и рвота

Рекомендации по проведению противорвотной терапии при тошноте и рвоте высокоэметогенными препаратами

	День 1	Дни 2-3
MASCC/ESMO (2013)	NK1RA + 5HT3 + DEX	NK1RA + DEX (2-3)
ASCO (2011)	NK1RA + 5HT3 + DEX	NK1RA + DEX (2-4)
NCCN (2015)	<ul style="list-style-type: none"> NK1RA + 5HT3 + DEX NEPA + DEX Olanzapine + PALO + DEX 	<ul style="list-style-type: none"> NK1RA + DEX (2-4) DEX (2-4) Olanzapine (2-4)

NEPA – высокоселективный антагонист NK1 рецепторов





Оланзапин vs. апрепитант для профилактики тошноты и рвоты, исследование III фазы

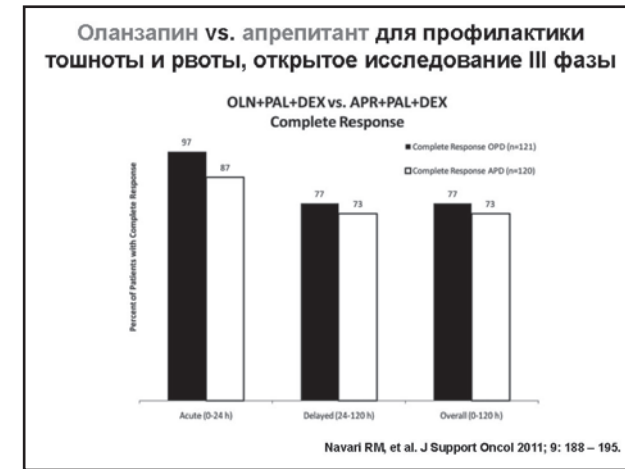
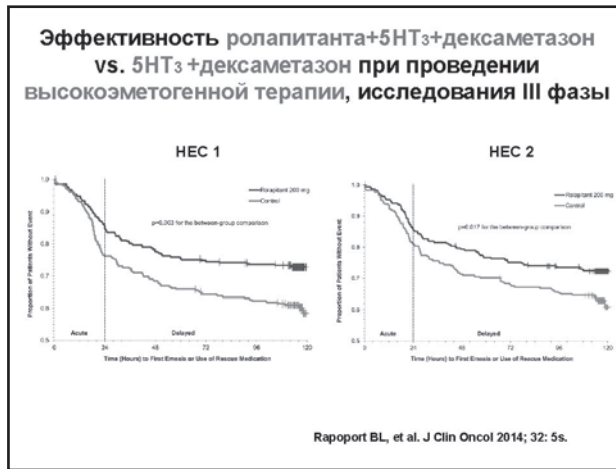
M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)

SYMPTOM	OPD REGIMEN (N = 121)		APD REGIMEN (N = 120)	
	DAY 1	DAY 5*	DAY 1	DAY 5**
Pain	1.5	1.2	1.1	1.6
Fatigue	4.1	4.2	3.0	3.5
Disturbed sleep	2.1	2.6	3.3	3.0
Distress	1.5	2.0	2.2	2.4
Problems remembering	1.5	1.6	2.1	2.2
Shortness of breath	1.9	2.2	2.5	2.3
Lack of appetite	1.9	1.8	2.2	1.9
Feeling drowsy	3.3	3.7	2.8	2.6
Dry mouth	3.5	3.8	3.3	3.5
Feeling sad	1.9	2.2	3.0	2.8
Numbness	0.9	1.2	2.1	1.7
General activity	2.1	2.2	2.1	2.3
Mood	0.5	1.3	2.0	1.7
Work	2.3	3.0	3.0	2.7
Relations	1.8	1.7	1.7	1.5
Walking	1.9	2.1	2.1	2.3
Enjoyment	1.5	2.1	3.1	2.8
Sedation	1.1	1.9	1.3	2.1

Navari RM, et al. J Support Oncol 2011; 9: 188 – 195.

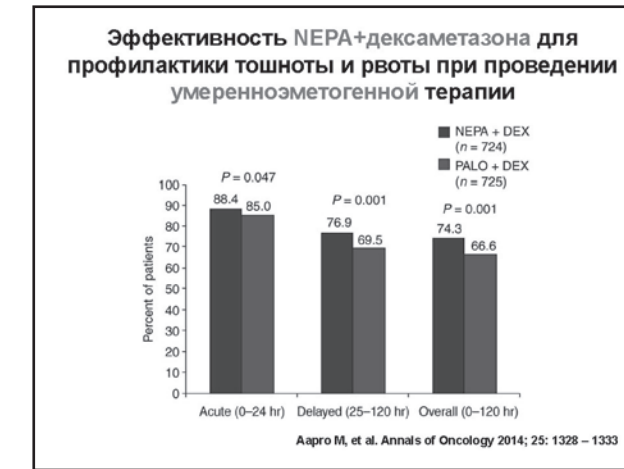
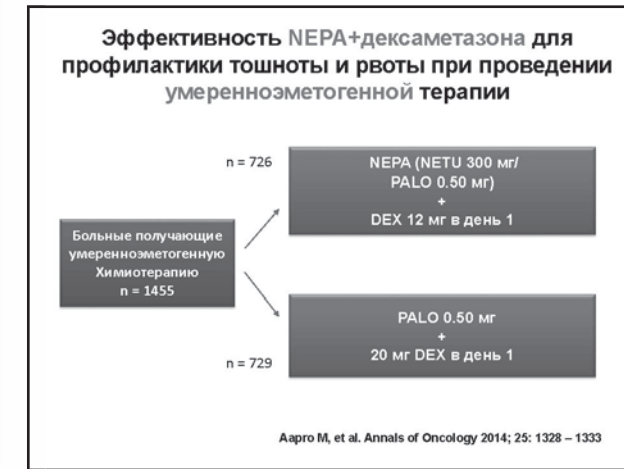
Перспективы использования новых антиэметиков для профилактики и лечения высокоэметогенной химиотерапии

Антиэметик	Преимущества	Недостатки
Ролапиптан	<ul style="list-style-type: none"> Высокая эффективность в отношении острой и отсроченной тошноты и рвоты Не является ингибитором CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствует прямое сравнение с режимом APR/FOS + 5HT3 + DEX Отсутствует регистрация препарата Сравнение проводилось с гранисетроном
NEPA	<ul style="list-style-type: none"> Высокая эффективность в отношении острой и отсроченной тошноты и рвоты 	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствует прямое сравнение с режимом APR/FOS + 5HT3 + DEX
Оланзапин	<ul style="list-style-type: none"> Имеет прямое сравнение с режимом APR/FOS + 5HT3 + DEX Более выраженный эффект купирования отсроченной тошноты Низкая стоимость 	<ul style="list-style-type: none"> Значительное количество побочных эффектов и взаимодействие с другими лек. ср-вами Проводилось открытое исследование



Рекомендации по проведению противорвотной терапии при тошноте и рвоте умеренноэметогенными препаратами

Organization	Day 1	Days 2-3
MASCC/ESMO (2013)	PALO + DEX	DEX (2-3)
ASCO (2011)	PALO + DEX	DEX (2-3)
NCCN (2015)	<ul style="list-style-type: none"> 5HT₃ + DEX ± NK₁RA NEPA + DEX Olanzapine + PALO + DEX 	<ul style="list-style-type: none"> 5HT₃ или DEX или NK₁RA ± DEX (2-3) Olanzapine (2-3)



I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



О.А. Гладков

Новые возможности в профилактике тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией

52

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва

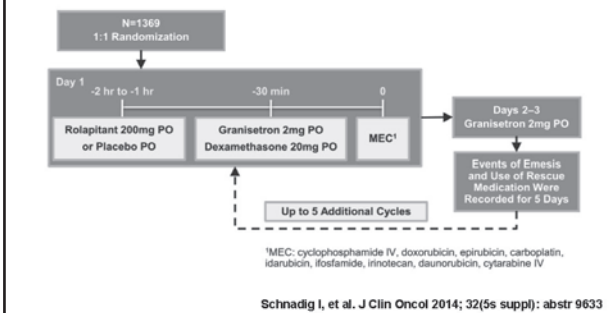


О.А. Гладков

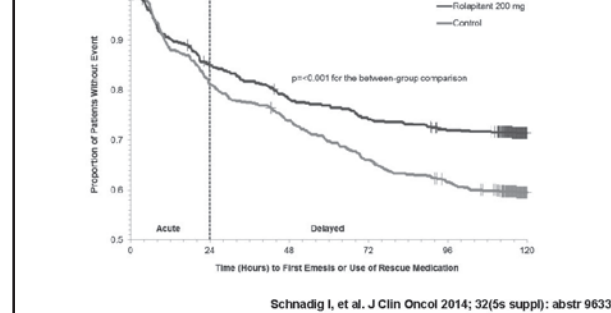
Новые возможности в профилактике тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией

53

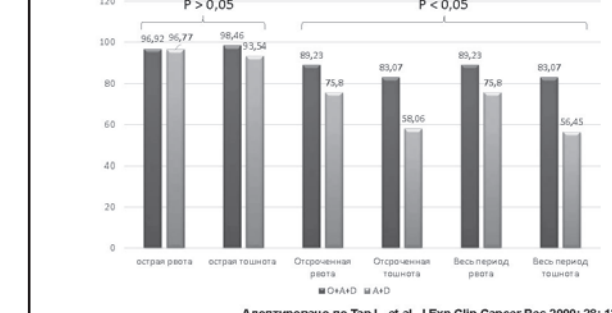
Эффективность ролапитанта+5HT₃+дексаметазон vs. 5HT₃+дексаметазон при проведении умеренноэметогенной терапии, исследование III фазы



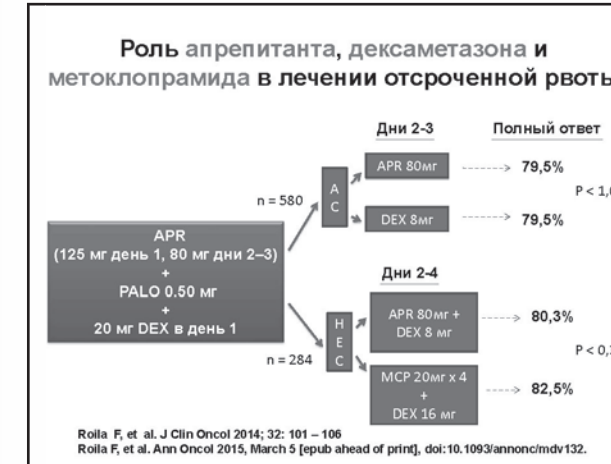
Эффективность ролапитанта+5HT₃+дексаметазон vs. 5HT₃+дексаметазон при проведении умеренноэметогенной терапии, исследование III фазы



Эффективность оланзапина для профилактики тошноты и рвоты при проведении умеренноэметогенной терапии, открытое исследование III фазы



Отсроченная тошнота и рвота

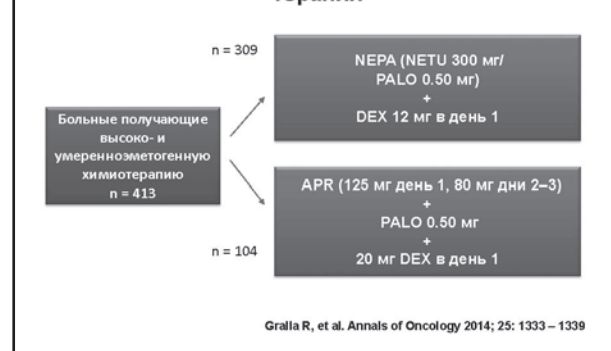


Неконтролируемая тошнота и рвота

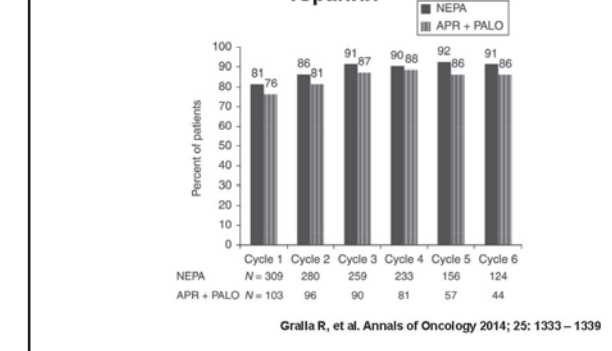
Перспективы использования новых антиэметиков для профилактики и лечения умеренноэметогенной химиотерапии

	Преимущества	Недостатки
Ролапитант	<ul style="list-style-type: none"> Высокая эффективность в отношении острой и отсроченной рвоты Не является ингибитором CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствует регистрация препарата Сравнение проводилось с гранисетроном
NEPA	<ul style="list-style-type: none"> Высокая эффективность в отношении отсроченной рвоты Редукция дозы дексаметазона (применение только в 1 день) 	
Оланзапин	<ul style="list-style-type: none"> Более выраженный эффект купирования отсроченной тошноты Низкая стоимость 	<ul style="list-style-type: none"> Значительное количество побочных эффектов и взаимодействие с другими лек. ср-вами Проводилось открытое исследование Сравнение проводилось с азасетроном

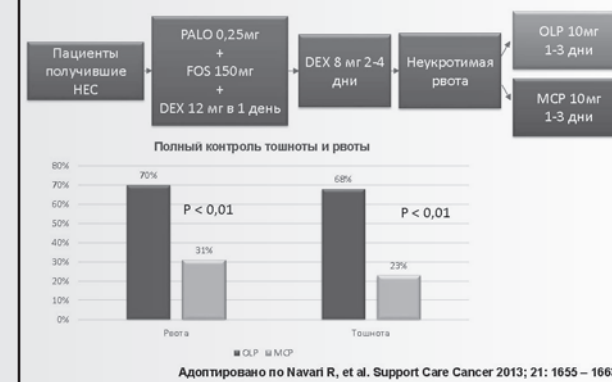
Сравнение NEPA+дексаметазона vs. APR+PALO+DEX для профилактики тошноты и рвоты при проведении высоко- и умеренноэметогенной терапии



Сравнение NEPA+дексаметазона vs. APR+PALO+DEX для профилактики тошноты и рвоты при проведении высоко- и умеренноэметогенной терапии



Оланзапин vs. метоклопрамид в лечении неконтролируемой рвоты



Новые данные по проведению противорвотной терапии при лечении карбоплатином

	APR + 5-HT ₃ RA + DEX	5-HT ₃ RA + DEX	Абсолютная разница
Отсутствие рвоты			
Gralla, n=192	84%	70%	14%
Полный ответ			
Tanioka, n=91	62%	52%	10%
Ito, n=134	80%	67%	14%
Yahata, n=324	62%	47%	15%

Jordan K, et al. Annals of Oncology 2015 doi:10.1093/annonc/mdv138

Спасибо за внимание!

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



О.А. Гладков

Новые возможности в профилактике тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией

54

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



О.А. Гладков

Новые возможности в профилактике тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией

55

Трудные случаи профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии

И. А. Королева

презентация

Трудные случаи профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии

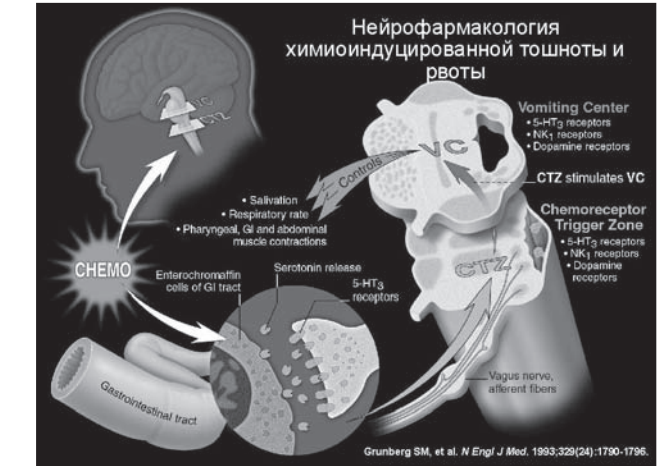
д.м.н.И.А.Королева

Москва
14-15 мая 2015г.

Тошнота и рвота – наиболее значимые нежелательные явления химиотерапии по мнению ПАЦИЕНТОВ

Тошнота приводит к депрессии, анорексии

Рвота приводит к обезвоживанию, анорексии, депрессии



Тошнота

- Субъективное тягостное ощущение в глотке или эпигастральной области, позыв к рвоте;
- Обычно одновременно наблюдается тахикардия и гиперсаливация;
- Тошнота очень субъективна;
- Ответ на лекарственную терапию бывает различным даже у одного пациента.



Рвота

- Рвота - рефлекторное извержение содержимого желудка через рот, характеризуется «обратной перистальтикой» – сокращение мышц брюшного пресса и диафрагмы;
- Можно оценить количественно (число раз);
- Может реагировать на медикаментозное лечение.



Что такое «трудный случай» – то, что поддается стандартной терапии...

- Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии;
- Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты;
- Профилактика условно-рефлекторной тошноты и рвоты.

1. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии RUSSCO 2014
2. NCCN Guidelines Version 1.2015
3. MASCC/ESMO Guidelines 2013
4. ASCO Guidelines 2011



I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных



14-15 мая 2015, Москва

И.А. Королева

Трудные случаи профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии

Многодневная химиотерапия

- Оценить эметогенный потенциал каждого дня предстоящего цикла;
- Риск острой тошноты и рвоты (24 часа) зависит от эметогенности препарата, введенного в каждый конкретный день цикла;
- Риск отсроченной (свыше 24 часов после введения последнего цитостатика) тошноты и рвоты зависит от агента, который пациент получал в последний день цикла;
- При многодневной химиотерапии, начиная с 2-го дня, грань между острой и отсроченной тошнотой и рвотой стирается.

Многодневная химиотерапия (примеры)

- **Высокоэметогенная (в рутинной практике)**
- **EP (Цисплатин + этопозид) – 5 дней**
- **VER(цисплатин + этопозид + блеомицин*) – 5 дней**
- **Дакарбазин - 5 дней**
- **Среднеэметогенная**
- **ICE (ифосфамид + карбоплатин+ этопозид) – 3 дня**

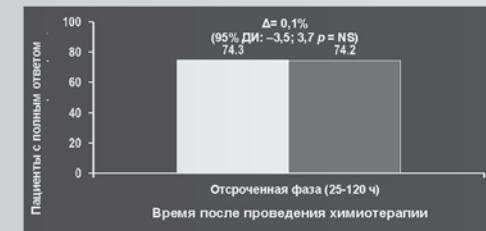
*блеомицин обладает минимальным риском тошноты и рвоты

Многодневная химиотерапия Кортикостероиды

- Дексаметазон ежедневно (внутрь или внутривенно) для средне- и высокоэметогенной химиотерапии + 2-3 дня после окончания;
- Если в схему лечения уже входит дексаметазон - дозу дексаметазона с целью профилактики тошноты и рвоты следует скорректировать или отменить;
- Если в схему антиэметической терапии входит апрепитант или фосапрепитант, необходима коррекция дозы дексаметазона.

Исследование EASE дополнительные цели исследования: полный ответ в отсроченной фазе^{1,а}

Ответ пациентов, в зависимости от группы лечения 25-120 часов после начала высокоэметогенной химиотерапии, цикл 1

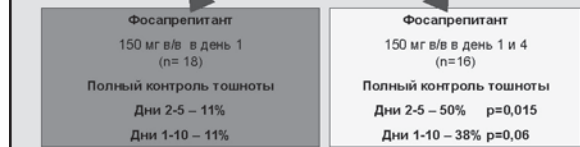


v/в - внутривенно, ДИ - доверительный интервал, NS - статистически незначимый
 Это было исследование по доказательству не меньшей эффективности
 Ohnberg S et al. J Clin Oncol 2011;29(11):1496-1501.

Дизайн исследования NCT01490060

Пациенты с гистологически подтвержденной саркомой, ранее не получавшие терапию

Первый курс х/терапии AI (доксорубин 75 мг/м² 72 часа +ифосфамид 2 г/м² в дни 1-5) (оценен как высокоэметогенный)



S.Vadhan-Raj et al. ASCO 2014

Многодневная химиотерапия Блокаторы NK1-рецепторов – фосапрепитант зарегистрирован при высокоэметогенной и среднеэметогенной терапии

- Однократное внутривенное введение фосапрепитанта 150 мг за 30 минут до химиотерапии является альтернативой 3-дневному применению апрепитанта внутрь (125/80/80 мг).
- Фосапрепитант может быть использован при 3-дневной высокоэметогенной и среднеэметогенной терапии.
- Повторное введение фосапрепитанта при 5-дневной высокоэметогенной химиотерапии в настоящее время не рекомендовано (нет данных исследований).

NCCN Guidelines M1.2015

Многодневная химиотерапия Блокаторы NK1-рецепторов – только при высокоэметогенной терапии

- **Апрепитант внутрь 125 мг в день 1**
80 мг в дни 2-5 (ХТ 5 дней)

Рекомендации ASCO, MASSC, RUSSCO

EASE: Дизайн исследования

Пациенты с гистологически подтвержденным злокачественным заболеванием, ранее не получавшие терапию цисплатином

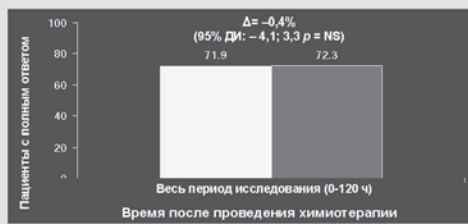
Первый курс х/терапии с цисплатином в дозе ≥ 70 мг/м²



• Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование 3 фазы со стратификацией по полу
 v/в - внутривенно
 Ohnberg S et al. J Clin Oncol 2011;29(11):1495-1501.

Исследование EASE главная цель исследования: -оценка достижения полного ответа за весь период исследования^{1,а}

Ответ пациентов, в зависимости от группы лечения 120 часов после начала высокоэметогенной химиотерапии, цикл 1



v/в - внутривенно, ДИ - доверительный интервал, NS - статистически незначимый
 Это было исследование по доказательству не меньшей эффективности
 Ohnberg S et al. J Clin Oncol 2011;29(11):1496-1501.

Многодневная химиотерапия Антагонисты 5-HT3 рецепторов

- Антагонисты 5-HT₃ рецепторов - должны быть введены до начала первого введения химиопрепаратов, вводиться весь период химиотерапии, путь введения - в/в, внутрь или трансдермально.
- Палонсетрон 0,25 мг в день перед началом 3-дневного режима заменяет ежедневный прием внутрь или в/в
- Рекомендация по частоте повторных введений палонсетрона при многодневной химиотерапии не выработана.

Уникальная молекула Палонсетрона обеспечивает более длительное действие

	Палонсетрон	Ондансетрон	Гранисетрон
Период полужизни (часы)	40	4	9
Сродство к связыванию рецептора	10.45	8.39	8.91
Положительный кооперативный ответ	Да	нет	нет
Блокирование рецепторов	продолжительное	краткосрочное	Краткосрочное
Ингибция перекрестных связей 5-HT ₂ /NK ₁ рецепторов	Да	нет	нет
Интернализация рецепторов	Да	нет	нет

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



И. А. Королева

Трудные случаи
профилактики тошноты и рвоты
при химиотерапии

58

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



И. А. Королева

Трудные случаи
профилактики тошноты и рвоты
при химиотерапии

59

Двойное слепое рандомизированное пилотное исследование Палонсетрона при многодневной химиотерапии больных mielомной болезнью (n=73)


- Химиотерапия – Мелфалан 100 мг/м² в дни 1,2 с последующей трансплантации костного мозга
- Профилактика тошноты и рвоты – Дексаметазон 20 мг в/в дни 1 и 2 + Палонсетрон 0,25 мг

Палонсетрон 0,25 мг в/в	Полный контроль тошноты и рвоты в течение 7 дней	Полный контроль тошноты и рвоты
1 день	41,7% (95% CI 22,1 -63,4%)	8,3%
2 дня	41,7% (95% CI 22,1 -63,4%)	20,8%
3 дня	44,0% (95% CI 24,2 -65,1%)	20,0%

Giralt S, et al. J Clin Oncol 2011

Многодневная химиотерапия

- Кортикостероиды – ежедневно + 2 дня
- NK1 антагонисты – апрепитант 125 мг, затем по 80 мг до конца цикла
- 5-HT3 антагонисты - весь период химиотерапии




Многодневная химиотерапия (цисплатин 5 дней)

День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7
Цисплатин 20 мг/м ² Эпоэтин 100 мг/м ²	Цисплатин 20 мг/м ² Эпоэтин 100 мг/м ²	Цисплатин 20 мг/м ² Эпоэтин 100 мг/м ²	Цисплатин 20 мг/м ² Эпоэтин 100 мг/м ²	Цисплатин 20 мг/м ² Эпоэтин 100 мг/м ²		
Дексаметазон 12 мг	Дексаметазон 8 мг	Дексаметазон 8 мг	Дексаметазон 8 мг	Дексаметазон 8 мг	Дексаметазон 8 мг	Дексаметазон 8 мг
Апрепитант 125 мг	Апрепитант 80 мг	Апрепитант 80 мг	Апрепитант 80 мг	Апрепитант 80 мг		
Ондансетрон 8 мг в/в	Ондансетрон 8 мг в/в	Ондансетрон 8 мг в/в	Ондансетрон 8 мг в/в	Ондансетрон 8 мг в/в		

Неконтролируемая тошнота и рвота

Проанализировать схему противоземетической терапии и изменить ее для следующего цикла:

- Перевести пациента на схему профилактики для более высокоэметогенного потенциала: с низкоэметогенного на среднеэметогенный, со среднеэметогенного на высокоэметогенный.
- Если не применялся апрепитант или фосапрепитант - ввести их в схему.
- Препараты должны назначаться точно по часам.



Неконтролируемая тошнота и рвота


- Если неконтролируемая тошнота и рвота развилась на фоне 3-компонентной схемы профилактики, добавить препараты резерва:
- Бензодиазепины – лоразепам 0,5-2 мг каждые 4-6 часов;
- D2-блокаторы - метоклопрамид 20 мг каждые 6 часов
- Фенотиазины – аминазин 25 мг x 4 раза в сутки
- Бутирофенолы – галаперидол 1-2 мг каждые 4-6 часов.

Неконтролируемая тошнота и рвота

- Если неконтролируемая тошнота и рвота развилась на фоне 3-компонентной схемы профилактики, заменить блокатор 5-HT3-рецепторов:
- Ондансетрон 24 мг внутрь или внутривенно в день
- Гранисетрон 2 мг внутрь или 1 мг внутривенно в день
- Палонсетрон 0,25 мг в/в в день 1
- Добавить H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы.

Неконтролируемая (breakthrough) тошнота и рвота


- Это тошнота и рвота, несмотря на плановое назначение стандартной для данной эметогенности режима химиотерапии антиэметической схемы терапии.



Неконтролируемая тошнота и рвота

Исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков:

- Обструкция или парез (винкристин) кишечника;
- Метастазы в головной мозг;
- Гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
- Уремия;
- Назначение опиатов;
- Условно-рефлекторная тошнота и рвота.



Неконтролируемая тошнота и рвота

Проанализировать схему противоземетической терапии и уточнить принимает ли пациент пероральные препараты для профилактики тошноты (кортикостероиды!)

- Для терапии тошноты добавить препараты резерва: Бензодиазепины – лоразепам 0,5-2 мг каждые 4-6 часов; D2-блокаторы - метоклопрамид 20 мг каждые 6 часов.
- Предпочтительные пути введения препарата внутривенный или ректальный;
- Адекватная гидратация по показаниям.

Условно-рефлекторная тошнота и рвота

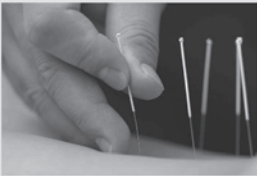
- Развивается примерно у 25% больных, получивших 4 и более циклов химиотерапии;
- Тошнота и рвота появляются в ответ на вид больницы или медперсонала, звуки больницы, запахи препаратов т.д.;
- Главная причина – недостаточный контроль тошноты и рвоты на прошлых циклах терапии;
- Также влияют тревога, негативные ожидания и стресс до лечения;
- Эффективная профилактика тошноты и рвоты начиная с первого цикла - это лучшее лечение условно-рефлекторной рвоты.

Aapro MS, Molassiotis A, Oliver L. Anticipatory Nausea and Vomiting. Support Care Cancer (2005) 13: 117-121.

Условно-рефлекторная тошнота и рвота

- Медикаментозная терапия (бензодиазепины): Лоразепам 0,5-2 мг внутрь или внутривенно на перед терапией на ночь и в день химиотерапии за 1-2 часа
- Акупунктура

Ezzo J, et al 2010



Условно-рефлекторная тошнота и рвота

- Мышечная релаксация – требуется обучение. Научить пациента сосредоточиться на дыхании. Медитация, тренировка воображения.
- Гипноз
- Музыкатерапия



MUSIC THERAPY

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



И.А. Королева

Трудные случаи профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии

60

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



И.А. Королева

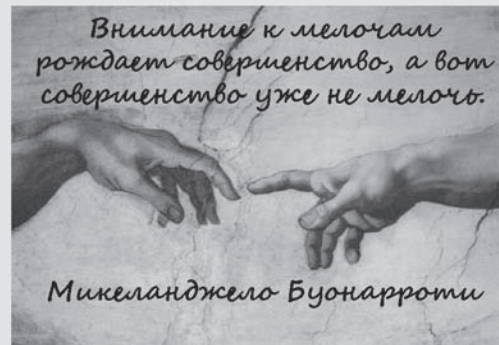
Трудные случаи профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии

61

Выводы:

- Наиболее действенный путь – проведение эффективной профилактики тошноты и рвоты, начиная с первого цикла химиотерапии.
- Внимание к конкретному пациенту позволяет преодолеть «трудные случаи» в профилактике тошноты и рвоты.

Благодарю за внимание!



I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



И. А. Королева

Трудные случаи
профилактики тошноты и рвоты
при химиотерапии

62

Риск и польза использования Г-КСФ

П. А. Зейналова

презентация

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»



G-CSF: ПРЕИМУЩЕСТВА И РИСКИ ПРИМЕНЕНИЯ

ВЕДУЩИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК ОТДЕЛЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ
П.А. Зейналова

Иммунитет и защита организма

Нейтрофилы — один из элементов, реализующих защитную функцию иммунитета (1-я линия защиты).

Лейкоциты

- Незернистые (агранулоциты)
 - Лимфоциты
 - Моноциты
- Зернистые (гранулоциты)
 - Эозинофилы
 - Нейтрофилы
 - Базофилы

✓ Нейтрофилы составляют 50% всех лейкоцитов и 94% всех гранулоцитов.

Основные функции нейтрофилов

Нейтрофилы в большом количестве первыми «прибывают» на «место инфекции».

Длительность жизни нейтрофилов составляет несколько недель, поэтому они продуцируются костным мозгом постоянно и в больших количествах.

Ежедневно в организме человека образуется около 120 млрд гранулоцитов (94% из них составляют нейтрофилы). В стрессовой ситуации (например, в случае инфекционного заболевания) выработка гранулоцитов возрастает в 10 раз.

Такие агрессивные виды лечения, как химио- и радиотерапия, серьезно повреждают эти быстроразмножающиеся клетки; развивается *нейтропения* — понижение уровня нейтрофилов.

Пациенты с *нейтропенией* чрезвычайно подвержены риску развития инфекций.

Биологические функции G-CSF

Stimulacia proizvodstva granulocitov (On-label)

Reguliacija funkcij T-kletok i dendritnyh kletok (Perspektivno)

Nejroprotector (Perspektivno)

Клетки — предшественники нейтрофилов: стимуляция, дифференциация, функциональная активация

Влияние на иммунную систему: способность одвигать профиль цитокинов Th1/Th2 в сторону Th2, влияние на функции антиген-презентирующих клеток

Влияние на нервную систему: противовоспалительное действие, подавление апоптоза, стимуляция нейрогенеза

“On-label” области клинического применения G-CSF

Онкология, гематология

- Врожденные и приобретенные нарушения функции костного мозга
- Нейтропения, вызванная химио- и радиотерапией
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Причины нейтропении при злокачественных опухолях

Гематологические осложнения противоопухолевой химиотерапии разной степени выраженности встречаются у 88% онкологических больных.

Факторы, влияющие на глубину и частоту нейтропении, обусловлены резервом кроветворения, который, в свою очередь, определяется следующими:

- 1) облучением или химиотерапией в анамнезе;
- 2) метастазами рака в костный мозг;
- 3) возрастом пациента;
- 4) степенью истощения больного;
- 5) типом химиотерапевтических препаратов;
- 6) дозами и интервалами между курсами;
- 7) методами введения и особенностями соматического статуса пациента (способностью всасывания и метаболизма препарата, болезнями печени или почек и т.д.).

G-CSF: определение

Гранулоцитарный колонистимулирующий фактор (Granulocyte Colony-Stimulating Factor, G-CSF) — ключевой регулятор выработки нейтрофилов.

G-CSF широко применяется в медицине для лечения нейтропений различной этиологии.

G-CSF продуцируется многими клетками:

стромальными клетками костного мозга;

эндотелиальными клетками;

макрофагами;

гранулоцитами;

фибробластами;

астроцитами.

G-CSF действует только на те клетки, в которых экспрессируется соответствующий рецептор

Клетки-«мишени»

- Гемопоэтические (кроветворные) клетки
 - Клетки нейтрофильного ряда
- Негемопоэтические клетки
 - Нейроны
 - Глиальные
 - Эндотелиальные

Применение G-CSF в онкологии рекомендации ESMO

1. Снижение длительности нейтропении и частоты возникновения инфекционных осложнений:
 - после химиотерапии;
 - после радиотерапии, получаемой одновременно с химиотерапией;
 - после трансплантации костного мозга.
2. Увеличение интенсивности проводимой химиотерапии или уменьшение периода между курсами.
3. Проведение мобилизации при трансплантации костного мозга (аллогенной или аутологичной).
4. Адьювантная терапия при трансплантации клеток-предшественников.
5. Первичная и вторичная профилактика нейтропении.

Возможные побочные эффекты при применении G-CSF

- Боль в костях, мышцах, гипертермия, тошнота (10-30%)
 - ✓ AAH HC, Brand R, van Blazen A, et al. A retrospective comparison of autologous and unrelated donor hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2007;21:1945-1951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515271>
 - ✓ Kostner JJ, Heckler CE, Jarvins MC, et al. Prevention of pegfilgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of Rochester cancer center clinical community oncology program research base. *J Clin Oncol* 2012;30:1974-1979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2262813>
 - ✓ Kubota E, Glaspy J, Holmes FA, et al. Bone pain associated with once-per-cycle pegfilgrastim is similar to daily filgrastim in patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003;3:391-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12836878>
- Увеличение легочной токсичности (при одновременной терапии Блеомицином)
 - ✓ Merlo WG, Sisson KM, Halberstadt TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:7614-7620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186584>
 - ✓ Alshaykh E, Adabik H, Hef A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: myth or reality? Systematic review of clinical case reports and experimental data. *Chest* 2001;120:1695-1701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713155>
- Острый респираторный дистресс-синдром взрослых
 - ✓ AAH HC, Brand R, van Blazen A, et al. A retrospective comparison of autologous and unrelated donor hematopoietic cell transplantation myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2007;21:1945-1951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515271>
 - ✓ O'Shea A, Jurevsics J, Traiser L, Venzonum P. Granulocyte colony-stimulating factor administration: adverse events. *Transfus Med Rev* 2008;22:286-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680155>

Возможные побочные эффекты при применении G-CSF

- Риск повышенного тромбообразования (менее 1%)
 - ✓ Food and Drug Administration. Sargramostim label information. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookUpClndr.html?cfs=oc&id=233702d7-2d34-4e05-a7c7-307955cc0d03>. Accessed April 22, 2014.
 - ✓ Anato RJ, Hernandez-McCain J, Henry H. Phase 2 study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus thalidomide in patients with hormone-naïve advanced carcinoma of the prostate. *Urol Oncol* 2009;27:9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207123>
 - ✓ Wear ES, Miller KB, Chan GW. GM-CSF and low-dose cyclosporine arabinoside in high-risk, elderly patients with AML or MDS. *Oncology (Wilmeton Park)* 2005;19:11-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15934894>
- Прогрессирование амилоидоза (единичные наблюдения)
 - ✓ Gertz MA, Lacy M, Grogan T, Lisse NR. Fatal primary toxicity related to the administration of granulocyte colony-stimulating factor in amyloidosis: a report and review of growth factor-induced pulmonary toxicity. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9:635-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1091467>
 - ✓ Barber Q, Langford LA, Parnes S, et al. Primary systemic amyloid light chain amyloidosis decompensating after filgrastim-induced mobilization and stem-cell collection. *J Clin Oncol* 2011;29:e79-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060030>
- Увеличение риска развития вторичных ОМЛМДС
 - ✓ Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28:2914-2924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20359595>

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



П.А. Зейналова

Риск и польза использования Г-КСФ

64

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



П.А. Зейналова

Риск и польза использования Г-КСФ

65



13



Использование G-CSF в профилактике фебрильной нейтропении. Рекомендации RUSSCO

Н. А. Фалалеева

презентация

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



П. А. Зейналова

Риск и польза
использования Г-КСФ

66

Использование Г-КСФ в профилактике фебрильной нейтропении

Рекомендации RUSSCO

Фалалеева Н.А.
ФБГНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»




Осложнения противоопухолевой терапии

- Гепатотоксичность
- Миелотоксичность
- Диспепсический синдром
- Нейротоксичность
- Кардиотоксичность
- Токсическое действие химиопрепаратов на функцию легких
- Поражение мочевыводящей системы и др.


Фебрильная нейтропения

- Повышение температуры, измеренной в аксиллярной области: более 38,0° С на протяжении часа и более, при абсолютном числе нейтрофилов крови (ANC) менее 0,5×10⁹/л (менее 500 кл/мкл)




Цели использования Г-КСФ

- Профилактика фебрильной нейтропении: Первичная Вторичная
- Лечение фебрильной нейтропении (в обозначенных клинических ситуациях)
- Стимуляция выхода клеток-предшественников гемопоэза
- Проведение дозоинтенсивной химиотерапии




Цели использования Г-КСФ

- Профилактика фебрильной нейтропении: Первичная Вторичная
- Лечение фебрильной нейтропении (в обозначенных клинических ситуациях)
- Стимуляция выхода клеток-предшественников гемопоэза
- Проведение дозоинтенсивной химиотерапии



Группы риска развития фебрильной нейтропении

- ВЫСОКИЙ** – риск развития ФН более 20%
- СРЕДНИЙ** – риск развития ФН 10-20%
- НИЗКИЙ** – риск развития ФН менее 10%



Фебрильная нейтропения- ургентное состояние, требующее неотложной медицинской помощи

- Повторная госпитализация или удлинение сроков нахождения в стационаре
- Назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия
- Проведение дополнительных диагностических исследований (бактериологических, рентгенологических и пр.)

Более 40% общей стоимости лечения онкологических больных обусловлено нахождением в стационаре*

*Kutner NM, Dale DC, Crawford J, Coiter LE, Lyman GH. Cancer. 2006 May 15;106(10):2258-66.

Фебрильная нейтропения, исходы

- Невыполнение программы лечения:
 - Удлинение интервалов
 - Снижение доз цитостатиков
- Ухудшение клинического ответа опухоли на лечение
- Ухудшение качества жизни (изменения физической активности и психического здоровья)

Смерть на фоне фебрильной нейтропении не превышает 7% (ВОЗ), однако:

Смертность от осложнений фебрильной нейтропении

- Инвазивный аспергиллез – 39,2%
- Инвазивный кандидоз – 36,7%
- Грамотрицательный сепсис – 33,9%
- Пневмония – 26,5%
- Грамположительный сепсис – 21,2%


Kutner NM, Dale DC, Crawford J, Coiter LE, Lyman GH. Cancer. 2006 May 15;106(10):2258-66.

Режимы ХТ, риск ФН более 20%

Рак мочевого пузыря	MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин)
	TC (паклитаксел, цисплатин)
	TAC (доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид)
Рак молочной железы	AC/T (доксорубицин, циклофосфамид, паклитаксел)
Рак шейки матки	TC (паклитаксел, цисплатин)
Рак желудка	DCF (доцетаксел, цисплатин, фторурацил)
Рак головы и шеи	Паклитаксел, ифосфамид, месны, цисплатин
	СНОР-14
	ICE
	IVAM
	CODOX-M/IVAC
Неходжкинские лимфомы	DNAR (дексаметазон, цисплатин, цитарабин)
	BEACOPP-14
Лимфома Ходжкина	
Немелкоклеточный рак легкого	DP (доцетаксел, карбоплатин)
Рак яичников	Топотекан, Паклитаксел, Доцетаксел
	MAID (доксорубицин, ифосфамид, эпопозид)
Саркома	Доксорубицин, ифосфамид
Мелкоклеточный рак легкого	CAE (циклофосфамид, доксорубицин, эпопозид)
Рак почки	Доксорубицин/гемицтабин

Факторы риска развития ФН

- Возраст ≥ 65 лет
- Отсутствие антимикробной профилактики
- ФН в анамнезе
- ECOG 2-4
- Поражение костного мозга
- Снижение уровня гемоглобина <12 г/дл или снижение резервов костного мозга (ANC<1,5×10⁹) за счет лучевой терапии, химиотерапии
- Вирус иммунодефицита человека
- Сопутствующие заболевания
- Открытые раны и раневые поверхности



Первичная профилактика

- Назначение Г-КСФ после режимов химиотерапии с вероятностью развития ФН 20% и выше или при риске 10% при наличии неблагоприятных факторов



I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Н.А. Фалалеева

Использование G-CSF в профилактике фебрильной нейтропении. Рекомендации RUSSCO

68

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Н.А. Фалалеева

Использование G-CSF в профилактике фебрильной нейтропении. Рекомендации RUSSCO

69

Вторичная профилактика

- Назначение Г-КСФ пациентам, имевшим длительную нейтропению и/или инфекционные осложнения на фоне нейтропении после предшествующего аналогичного курса химиотерапии

Дозы/режимы введения

- Филграстим подкожно в дозе 5мкг/кг/сут подкожно ежедневно через 24-72 часа после последнего дня химиотерапии
- Пэгфилграстим подкожно в разовой дозе 6 мг (без учета веса) однократно через 24-72 часа после последнего дня химиотерапии при условии, что интервал между курсами не менее 14 дней

NB!

- Совместное применение таргетных препаратов и цитостатиков повышает риск развития ФН
- Первичная профилактика Г-КСФ не показана во время химиолучевого лечения на область грудной клетки
- Применение Г-КСФ на фоне ХТ или сразу после приводит к развитию тяжелой тромбоцитопении
- Терапия Г-КСФ должна быть прекращена как минимум за 48 часов до начала ХТ

Только тщательный анализ возможных факторов риска развития ФН для каждого пациента перед каждым курсом химиотерапии может помочь врачу в выборе правильной тактики использования Г-КСФ

Благодарю за внимание;)

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Н. А. Фалалеева

Использование G-CSF
в профилактике фебрильной нейтропении.
Рекомендации RUSSCO

70

Итоги многоцентрового исследования по инвазивным микозам в России: клинические рекомендации и врачебная практика

Г. А. Клясова

презентация



Итоги многоцентрового исследования по инвазивным микозам в России: клинические рекомендации и врачебная практика

Клясова Г.А.
ФГБУ ГНЦ МЗ РФ
Москва

ClinicalTrials.gov NCT01519648
Protocol Registration System

Russian prospective multicenter observational study of Invasive Fungal Infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplantation (RIFI)

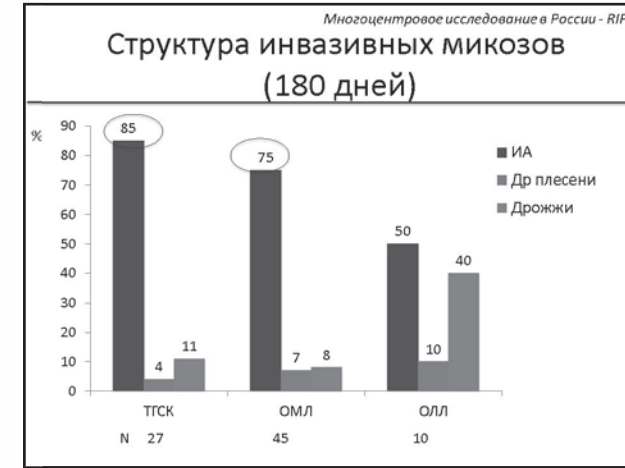
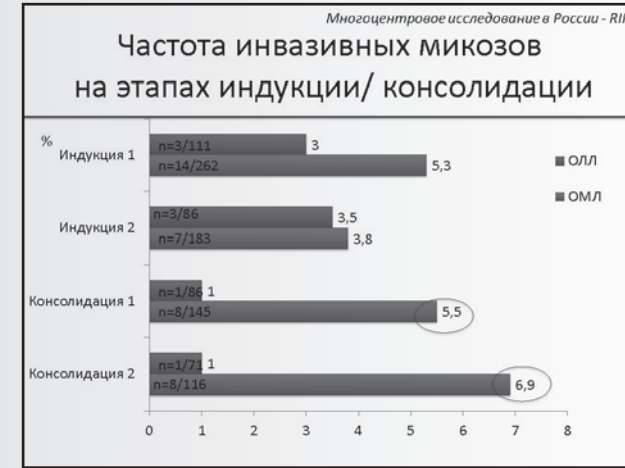
Задачи

- Оценить частоту инвазивных микозов у больных острым лейкозом (*de novo* и рецидив), у реципиентов ТГСК - в течение 6 мес
- Изучить применение противогрибковых препаратов
- Изучить этиологию инвазивных микозов

Многоцентровое исследование в России - RIFI

Распределение больных

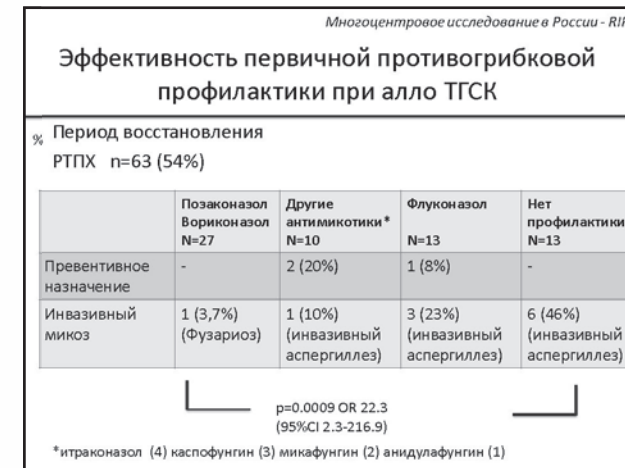
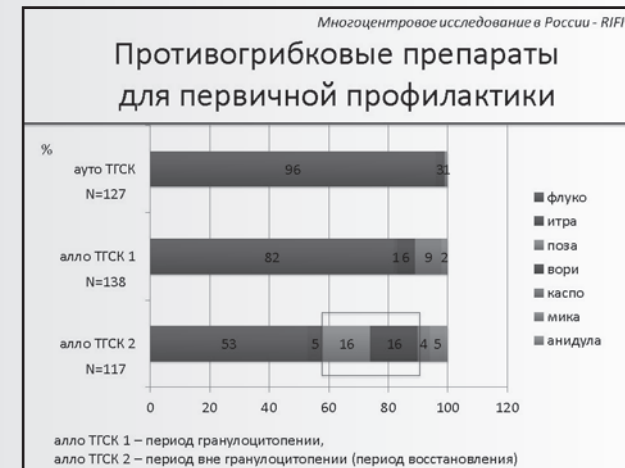
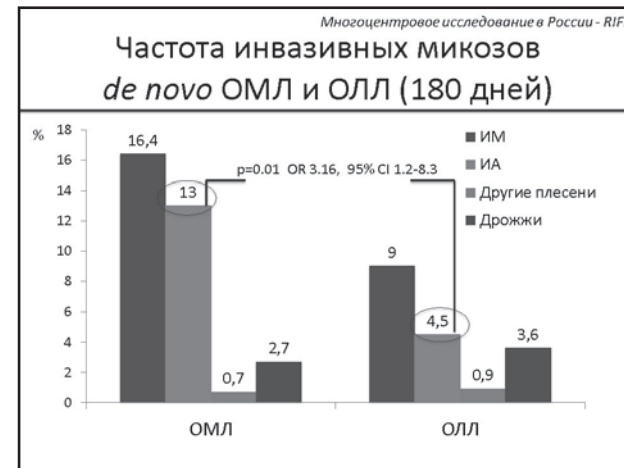
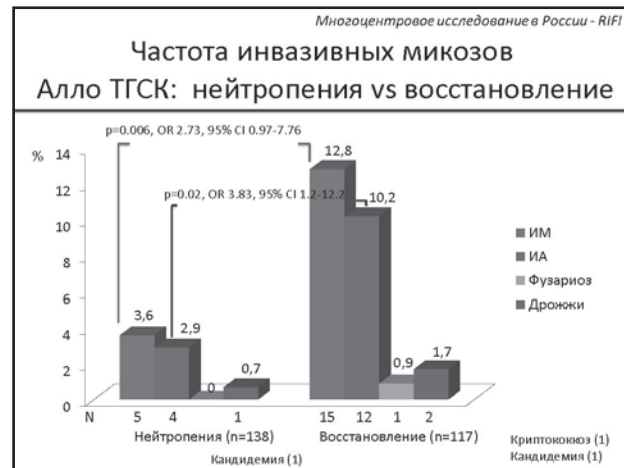
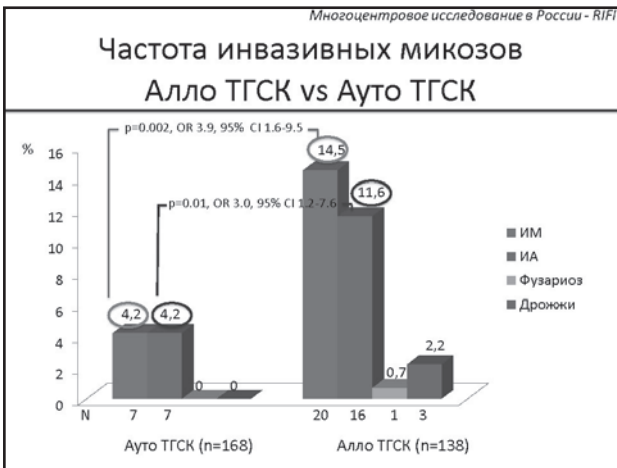
Всего 808	N больных	Вариант ТГСК/ ОЛ	N больных	N центров	возраст
19 центров 13 городов	433	Ауто ТГСК	138	6	29 (1-59) < 18 лет 2,5 (18%)
		Алло ТГСК	294	13	53 (18-79)
	Февраль 2012 Февраль 2014	De novo ОМЛ	262	13	53 (18-79)
		De novo ОЛЛ	111	12	32 (18-70)
ДЕТИ	69	Рецидив ОМЛ	42	9	50,5 (19-75)
		Рецидив ОЛЛ	18	6	30 (19-73)
		De novo ОМЛ	23	3	6 (1-17)
		De novo ОЛЛ	46	8	4 (1-17)



Update ECIL 5, 2013

Профилактика при алло ТГСК

Препарат	Гранулоцитопения		РТПХ
	Низкий риск ИА	Высокий риск ИА	
Флуконазол	A-I	Не рекомендовано	
Итраконазол	B-I	B-I	B-I
Вориконазол	B-I	B-II	B-I
Позаконазол	B-II	B-II	A-I
Микафунгин	B-I	C-I	
Каспифунгин/анидулафунгин	Нет данных	Нет данных	C-II
Липос амфо В	C-II	C-II	C-II
Аэрозоль амфотерицина В и флуконазол	C-III	B-II	Нет данных



Update: ECIL 5, 2013

Recommendations (2013)

Acute myeloid leukaemia patients undergoing intensive chemotherapy

Antifungal drug	Grading	Comments
Fluconazole (400 mg q24)	BI	Only recommended if the incidence of mould infections is low. Fluconazole may be part of an integrated care strategy together with a mould-directed diagnostic approach.
Itraconazole oral solution (2.5 mg/kg q12h.)	BI	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. May be limited by drug interactions or patient tolerability. It is recommended to monitor serum drug concentrations.
Posaconazole (oral solution 200 mg q8h or tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1)	A1	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. Given the increased absorption of the tablet, it is likely that need for therapeutic drug monitoring will become restricted to specific populations (e.g. severe mucositis or GVHD).
Voriconazole (200 mg q12h)	BII	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. It is recommended to monitor serum drug concentrations.

Azoles should not be used empirically in case of prior mould-active azole prophylaxis.

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Г.А. Клясова

Итоги многоцентрового исследования по инвазивным микозам в России: клинические рекомендации и врачебная практика

72

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

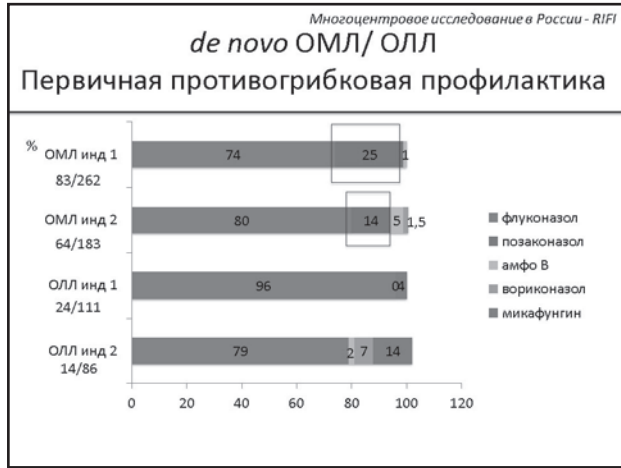
14-15 мая 2015, Москва



Г.А. Клясова

Итоги многоцентрового исследования по инвазивным микозам в России: клинические рекомендации и врачебная практика

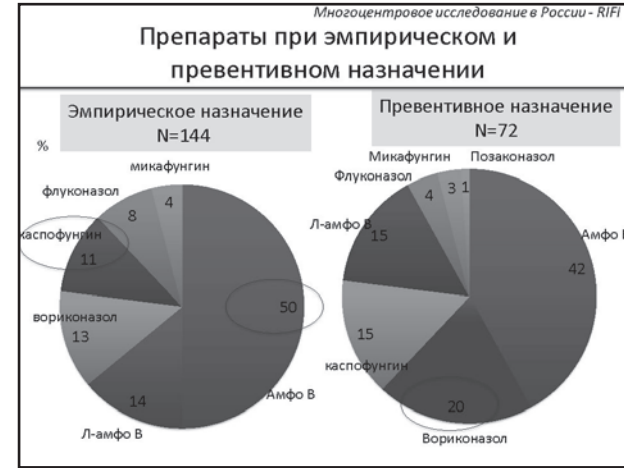
73



Многоцентровое исследование в России - RIFI
ECIL – 3 2009

Эмпирическая терапия

Препарат	Доза	Категория
Каспофунгин	1д – 70 мг, далее 50 мг	A I
Липосомальный амфотерицин В (АмБизом)	3 мг/кг	A I
Липидный комплекс амфотерицина В	5 мг/кг	B I
Коллоидно-дисперсная форма амфотерицина В	4 мг/кг	B I
Вориконазол	6 мг/кг	B I
Микафунгин	100 мг	B II
Амфотерицин В	0,5-1,0 мг/кг	B/D I
Флуконазол	400 мг	C I



Резюме

- Частота инвазивных микозов
- сопоставимые данные при ТГСК
- вариабельность при ОМЛ
- Применение противогрибковых препаратов
- при ТГСК приближено к международным рекомендациям, за исключением профилактики при ауто ТГСК
- несоответствие при ОМЛ и ОЛЛ, особенно в профилактике, эмпирическом и превентивном назначении
- высокая частота назначений амфотерицина В, включая инвазивный аспергиллез

Благодарность

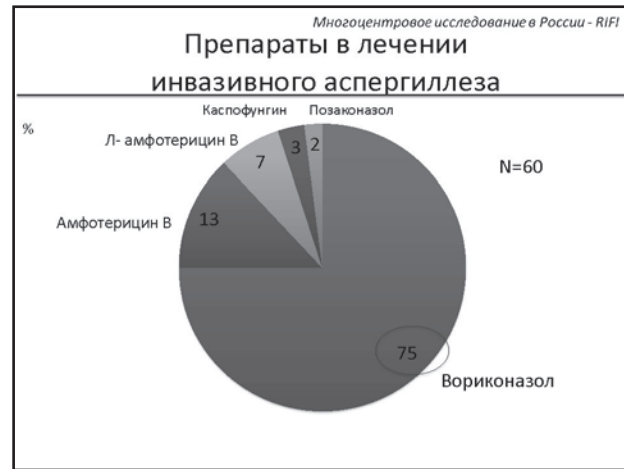
Центр	Исследователь
Москва, ГИЦ	В.А. Охлат, В.А. Васильева
Санкт-Петербург, центр им РМ Горбачевой	М.О. Попова
Иркутск	Т.С. Капорская
Екатеринбург	Ю.В. Свещникова
Львов	И.Ю. Торопова
Волгоград	К. Д. Капанов
Москва, центр им Д. Рогачева	Г. А. Солопова
Киров	Т.П. Загосина, Е.Н. Зотина
Москва, ОНЦ	Н. Горбунова
Челябинск	О.В. Коробичина
Москва, ОНЦ	В. Б. Ларионова
Сургут	Т. А. Бодан
Новосибирск	И. В. Крючкова
Ростов-на-Дону	К.С. Асланян
Санкт-Петербург, центр им Алмазова	Д.В. Моторин
Рязань	А. С. Приступа
Москва, госп ФСБ	Е.В. Блокина
Москва, РДКБ	Е. В. Скоробогатова
Самара	В. С. Россиев

Update ECIL 5, 2013

Лечение инвазивного аспергиллеза

Вориконазол	A I	1й день – по 6 мг/кг 2 раза, далее по 4 мг/кг x 2 раза (стартовая терапия пероральной формой – C III)
Липосомальный амфотерицин В	B I	3 мг/кг
Липидный комплекс амфотерицина В	B II	5 мг/кг
Каспофунгин	C II	
Итраконазол	C III	
Коллоидно-дисперсная форма амфотерицина В	C I	
Комбинация вориконазол + анидулафунгин*	C I	
Другие комбинации	C III	

Амфотерицин В – не рекомендован * Временно (ожидание статьи)



Update ECIL 5, 2013

Лечение кандидемии

Препарат	Общая популяция	Гематологические больные
Каспофунгин	A I	A II
Микафунгин	A I	A II
Анидулафунгин	A I	A III
Липосомальный амфотерицин В	A I	A II
Липидный комплекс амфо В, Коллоидно-дисперсная форма амфо В	B II	B II
Амфотерицин В	C I	C II
Флуконазол*	A I	C III
Вориконазол**	A I	B II

* Не назначают тяжелым больным
** Не назначаю больным, принимавшим азолы

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Г.А. Клясова

Итоги многоцентрового исследования
по инвазивным микозам в России:
клинические рекомендации и врачебная практика

74

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Г.А. Клясова

Итоги многоцентрового исследования
по инвазивным микозам в России:
клинические рекомендации и врачебная практика

75

Лабораторная диагностика ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

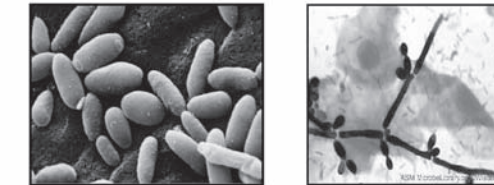
А. Н. Грачева

презентация

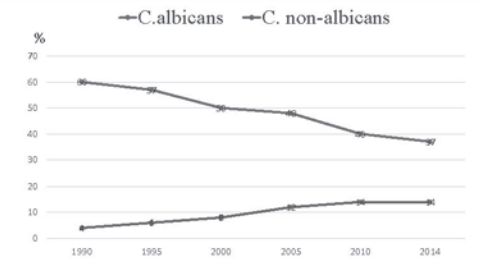
Лабораторная диагностика инвазивных грибковых инфекций

Грачева А.Н.
Научно-клиническая лаборатория клинической
бактериологии, микологии и антибиотической терапии
Гематологический научный центр, Москва

Лабораторная диагностика инвазивного кандидоза



Изменения в этиологии инвазивных кандидозов

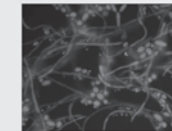


P. G. Pappas, et al. Clin. Infect. Dis. 2009
Pfaller M et al. DM&ID, 2012

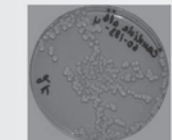
Культуральное исследование

Образцы

- Кровь
- Ликвор
- Биоптаты
- Другие из стерильных локусов



1. Микроскопия
 - по Граму
 - калькофлуором белым (биоптаты)



2. Посев на агар Сабуро
(инкубация до 4 сут. при 37°C)

Рекомендации ESCMID/ ECIL 2012

ESCMID PUBLICATIONS 16.11.11(49)-16(1).2012

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures

H. Conrads-Erdelt¹, P. E. Verweij², M. C. Arendrup³, S. Arino-Albiol⁴, J. Bille⁵, J. P. Donnelly⁶, H. E. Jensen⁷, C. Lass-Floer⁸, H. D. Richardson⁹, M. Akova¹⁰, H. Bassetti¹¹, T. Calandra¹², E. Casagrande¹³, O. A. Cornely¹⁴, J. Garbino¹⁵, A. H. Groll¹⁶, R. Horvath¹⁷, W. W. Hope¹⁸, B. J. Kullberg¹⁹, O. Lortholary²⁰, W. Hoogkamporen²¹, G. Pezzi²²

New Microb. Transp. 2012; 17(1): 1-12
© 2012 Taylor & Francis Ltd. All rights reserved. DOI: 10.1186/1745-2758-17-1-12
www.tandfonline.com

SPECIAL REPORT
ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia

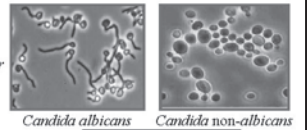
MC Arendrup¹, J. Bille², E. Donnelly³, M. Ruhnke⁴, CP Heussel⁵ and C Köhler⁶

¹Unit of Mycology and Parasitology, Mycological Surveillance and Research, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark; ²Department of Laboratory Medicine, Institute of Medical Microbiology, University Hospital, Lausanne, Switzerland; ³Division of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, AP-HP, Hôpital Georges Pompidou, Unit of Parasitology-Mycology, Paris, France; ⁴Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Germany; ⁵Department of Microbiology and Immunology, University of Toronto, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ⁶Department of Medical Microbiology, University College London and Department of Medical Microbiology, Royal Free Hospital NHS Trust, London, UK

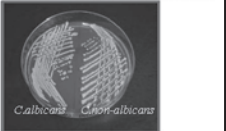
Идентификация *Candida* spp

Candida albicans vs *Candida non-albicans*

- тест на ростовые трубки с сывороткой ≈ 3 часа
- 15 % *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* образуют ростовые трубки



- исследование на хромогенной среде цвет колоний



- *Candida non-albicans* (до вида)
 - тест системы
 - принцип – ферментация углеводов и сахаров
 - длительность исследования 24-72 часа

Breuker et al. CID 2007 14

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных



14-15 мая 2015, Москва

А. Н. Грачева

Лабораторная диагностика
инвазивных микозов

MALDI TOF масс-спектрометрия

- Результат через 1-1.5 часа
- Отсутствие трудоемких манипуляций в подготовке проб
- Низкая стоимость расходных материалов

Чувствительность - 98 %
 Специфичность - 99%

Сравнение тест-систем для идентификации *Candida*

метод	время для идентификации до вида	общая стоимость (\$)
API 20C AUX	2-3 суток	6,86
Секвенирование	3,5 часа	20,02
MALDI TOF MS	30 мин-1 час	0,5

N.L. Weingraub J.Clin. Microbiol. 2011 vol. 49 n. 4 1614-1616
 J.O. Stevenson J.Clin. Microbiol. 2009 n 48 n. 10 3482-3486

Определение чувствительности

- Показания к проведению
- *Candida* spp., выделенные из стерильных локусов (кровь, биоптаты, др. стерильные локусы)
 - При неэффективности лечения антимикотиками
 - Возможно формирование приобретенной резистентности

Методы

- Метод разведений в бульоне
- Диско-диффузионный метод
- Коммерческие тест системы
 - E-тест
 - Vitek (BioMereux)
 - YeastOne (Sensititre)
 - Fungitest (BioRad)

Clavina-Effron et al., AAC, 2008, 53: 112-122.

Иммунологическая диагностика

Антиген кандиды (маннан)
 метод иммуноферментного анализа

Образец - кровь

«+» результат ≥ 125 пг/мл

• чувствительность } не более 50 %
 • специфичность }

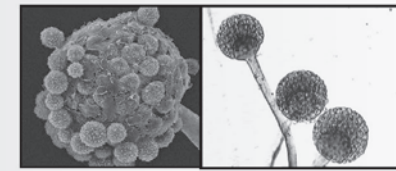
- Необходимы повторные исследования - выше чувствительность
- Не включен в критерии диагностики инвазивного кандидоза
- Положительный результат – предположение о наличии инвазивного микоза
- Возможен ложноположительный результат при колонизации

Антитела к кандидам (анти-маннан) Метод иммуноферментного анализа

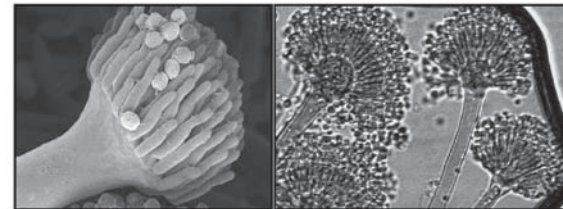
- Используют одновременно с исследованием на маннан
- Ниже чувствительность для *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. kefyr*
- Отрицательный результат не исключает инвазивный кандидоз

Mihalica M, R222, Epub 2010 Dec 8.

Лабораторная диагностика мукормикозов (зигомикозов)



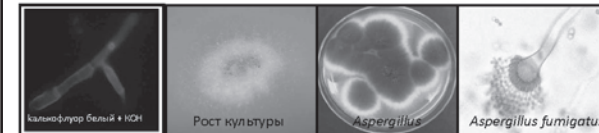
Лабораторная диагностика аспергиллеза



Культуральное исследование

- Образец - БАЛ, мокрота, биоптаты
1. Микроскопия (калькофлуор белый + КОН) - септированный мицелий
 2. Посев агар Чапека (инкубация 10 суток 28 и 37°С)
 3. Рост культуры
 4. Идентификация до вида

~ 1 ч → 24-48 часов → 3-5 дней



Иммунологическая диагностика

Антиген аспергилл (галактоманнан)
 Метод иммуноферментного анализа

Образец - кровь, БАЛ, ликвор

«+» результат
 Кровь, ликвор $\geq 0,5$
 БАЛ ≥ 1

• чувствительность - 89 %
 • специфичность - 98 %

Исследование в крови не менее 2 раз в неделю у больных группы риска

Effinger CD et al, Clin Infect Dis 2006;42:1417-727

Иммунологическая диагностика

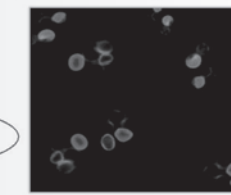
Реакция непрямо́й иммунофлуоресценции (РНИФ)

Образцы

- БАЛ
- индуцированная мокрота
- биоптат легкого

«+» результат ≥ 5 в препарате

Чувствительность - 98 %
 Специфичность - 87 %

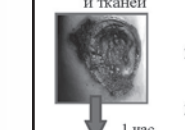


P. jirovicii(carinii)

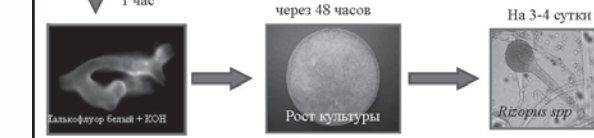
Культуральное исследование

Образцы

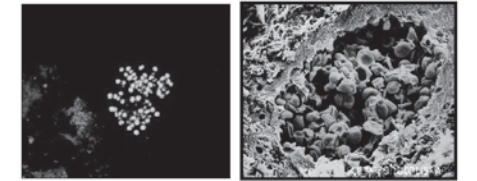
- Биоптаты органов и тканей



1. Микроскопия (калькофлуор белый + КОН) - несеptированный мицелий
2. Посев агар Сабуро (инкубация 7 суток 30-35°С) - материал для посева не гомогенизируют !!!
3. Идентификация до вида



Лабораторная диагностика *Pneumocystis jirovicii (carinii)*



Резюме



- ✓ Лабораторная диагностика - верификация возбудителей – адекватная терапия антимикотиками
- ✓ Возможность «быстрой» верификации возбудителей
- ✓ Этап стандартизации молекулярных методов в диагностике
- ✓ Важность взаимодействия врачей - клиницистов и лабораторных микологов для успешной диагностики

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
 по поддерживающей терапии
 у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



А. Н. Грачева

Лабораторная диагностика
 инвазивных микозов

78

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
 по поддерживающей терапии
 у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



А. Н. Грачева

Лабораторная диагностика
 инвазивных микозов

79

Благодарность

Заведующей научно-клинической
лабораторией клинической бактериологии,
микологии и антибиотической терапии

проф. д.м.н Клясовой Г.А.
и сотрудникам лаборатории

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



А. Н. Грачева


Лабораторная диагностика
инвазивных микозов

80

Локальный кандидоз и системный микоз в ОРИТ. Есть ли разница?

И. В. Нехаев, А. О. Приходченко

презентация



ЛОКАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ И СИСТЕМНЫЙ МИКОЗ В ОРИТ. ЕСТЬ ЛИ РАЗНИЦА?

ОРИТ№1 ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»
Нехаев И.В.
Приходченко А.О.

ТО,
ЧТО МЫ ВИДИМ,
ЗАВИСИТ ОТ ТОГО,
КАК МЫ СМОТРИМ



СОДЕРЖАНИЕ

- Эпидемиология грибов рода Candida, вопросы резистентности
- Диагностика, вопросы начала и смены антимикотической терапии
- Лечение микозов.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Грибы рода Candida являются 4-ой по частоте причиной инфекций кровотока в США, превосходя Гр- бактерии.
- В 1996-2004гг. в Европе, по различным данным, грибы рода Candida занимали 6-10 место среди причин ангиогенных инфекций.
- В 2008-2009гг. Грибы рода Candida занимают уже 3-7 место по частоте высеваемости из культур крови.

Wrightliff M, Bouchffert T, Tallent SM, Seifert H, Vancol RP, Edmond AG. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24 178 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004;39(3):309-317.

1. Epidemiology of candidemia in Dutch tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. J Antimicrob Chemother. 2004;53(1):101-107.

2. Species A, C, and Friedmann pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study (EPIC). Clin Microbiol Infect. 2001;4(1):1-7.

3. Hibon AL, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sewart DL, Pollock DL, et al. NNIS annual update: antibiotic-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported for the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2004-2007. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;133(11):196-199.

4. Lass-Floer C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 2005;52(3):197-205. PMID:1591253

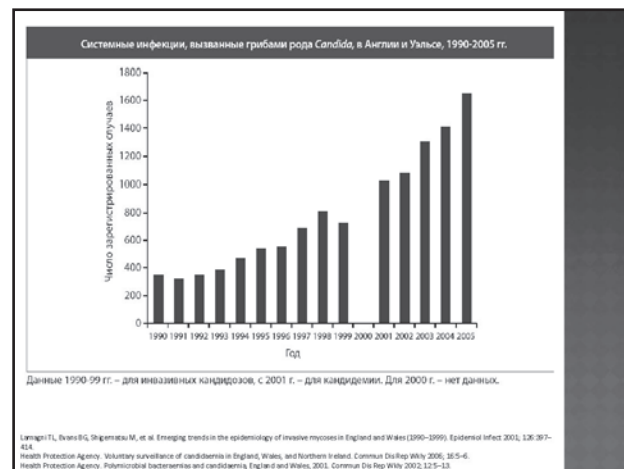
5. Muller BA, Debono DJ. Epidemiology of invasive candidosis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):133-62.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Частота встречаемости системных микозов растет.
- Особый рост отмечен с 1995-2000гг.

ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

- Пересадка гемопоэтических стволовых клеток
- Трансплантация органов
- Химиотерапия аутоиммунных расстройств и злокачественных новообразований
- «Большая» хирургия
- Парэнтеральное питание
- Протезирование клапанов сердца и ангиопластика
- Использование антибиотиков широкого спектра действия

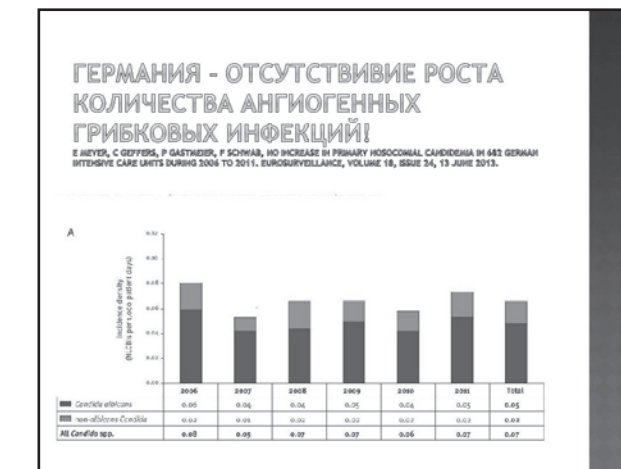


ФАКТОРЫ РИСКА

- Пожилой возраст
- Пациенты с фебрильной нейтропенией
- Пациенты, получающие цитостатическую терапию
- Иммуносупрессивная терапия (в т.ч. Трансплантация органов)
- Иммунокомпрометированные пациенты

ФАКТОРЫ РИСКА В ОРИТ

- Пациенты, находящиеся в ОРИТ более 4 дней
- Наличие центрального катетера, канюляция артерий, мочевого катетер
- Большая хирургия
- Полное парэнтеральное питание
- Трофологический статус (кахекия)
- Сахарный диабет
- Длительная массивная антибиотикотерапия
- ХПН
- ИВЛ
- Предшествующее применение флуконазола



РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



И. В. Нехаев, А. О. Приходченко

Локальный кандидоз
и системный микоз в ОРИТ.
Есть ли разница?

82

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



И. В. Нехаев, А. О. Приходченко

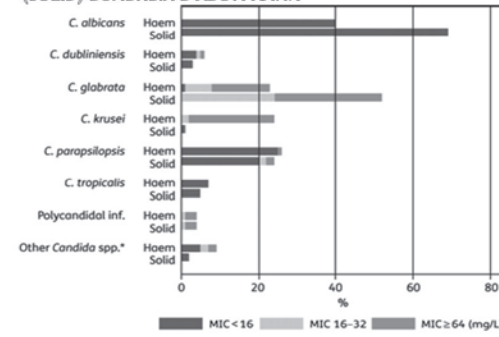
Локальный кандидоз
и системный микоз в ОРИТ.
Есть ли разница?

83

КАНДИДЕМИЯ

- *Candida albicans*
- *Candida non-albicans*
- *C. glabrata*
- *C. parapsilosis*
- *C. tropicalis*
- *C. krusei*
- *C. kefyr*
- *C. spp.*
- Преобладание *C. Parapsilosis* в средиземноморских странах Африки и Азии

ВОЗБУДИТЕЛИ АНГИОГЕННЫХ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ФЛУКОНАЗОЛУ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ (НАЕМ) И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ (SOLID) БОЛЬНЫХ В АВСТРАЛИИ

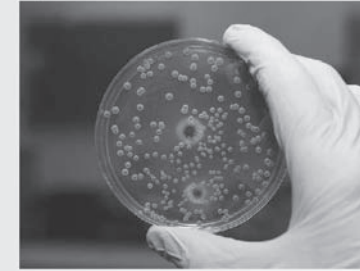


КОЛИЧЕСТВО С.FLUCO-R РАСТЕТ

- Франция - 38,3%
- Дания - 35,3%
- Италия - 16,4%

ВЫВОД

- Данные о чувствительности - это чувствительность IN VITRO!, но не IN VIVO.



ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ ИММУНИТЕТ

- Антигены грибов имеют низкую иммуногенность.
- Клеточный иммунитет.
- Завершенный фагоцитоз, что подразумевает под собой «здоровый», функциональный нейтрофил (фагоцит).
- Пациенты ОРИТ имеют либо незрелые нейтрофилы, несмотря на нейтрофилез, либо нейтропению, либо «неспособные», нефункциональные нейтрофилы.

ДИАГНОСТИКА

- Основывается на:
 - клинической картине
 - прогностической оценке тяжести состояния больного (SOFA более 6, APACHE более 16 и т.д.)
- Ретроспективное подтверждение диагноза микробиологическим методом

ПРИЧИНЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Неоправданное повсеместное назначение флуконазола
- Назначение флуконазола после любого курса антибиотиков с целью «профилактики молочницы».
- Гинекология - назначение флуконазола ex juvantibus без выполнения мазков и посевов
- Огромное количество дженериков флуконазола

ПРИЧИНЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Реклама на ТВ
- Активная промоция в аптеках



ЗАБЫТЬ О РЕЦИДИВАХ

При частых обострениях молочницы. Если Вы хотите, чтобы зуд, жжение и выделения прекратились надолго, может потребоваться более длительный курс лечения препаратом Дифлюкан®3.



КОГДА НАЧИНАТЬ ПРОТИВОГРИБКОВУЮ ТЕРАПИЮ?

OSTRUSKY-ZECHNER L, SABLE C, SOBEL J, ET AL. MULTICENTER RETROSPECTIVE DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A CLINICAL PREDICTION RULE FOR HOSPITAL-ACQUIRED INVASIVE CANDIDIASIS IN THE INTENSIVE CARE SETTING. EUR J CLIN MICROBIOL INFECT DIS 2007; 28:271-6.

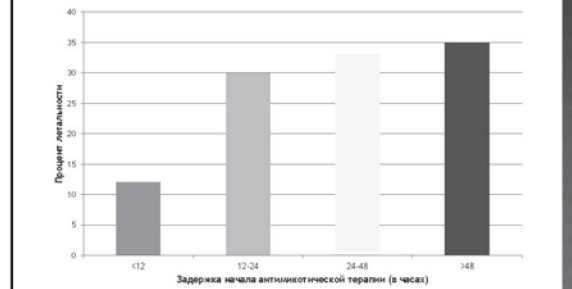
- Массивная системная антибиотикотерапия + центральный венозный катетер
- 2 фактора риска:
 - Полное парэнтеральное питание
 - Большая хирургия
 - Панкреатит
 - Стероиды.

НАЧАЛО АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- Отсутствие динамики состояния пациента при максимальной хирургической санации очага инфекции и адекватной антибиотикотерапии
- Отсутствие положительной динамики уровня РСТ на 3 сутки
- Сохраняющийся субфебрилитет
- APACHE более 16 баллов
- SOFA более 6 баллов
- ДН (ОПЛ/ОРДС)
- Наличие 5 факторов риска и более

КОГДА НАЧИНАТЬ ПРОТИВОГРИБКОВУЮ ТЕРАПИЮ?

MATTHEW NORRIS, VICTORIA J. FRASER AND MARIN H. KOLLEF. DELAYING THE EMPIRIC TREATMENT OF CANDIDA BLOODSTREAM INFECTION UNTIL POSITIVE BLOOD CULTURE RESULTS ARE OBTAINED: A POTENTIAL RISK FACTOR FOR HOSPITAL MORTALITY. ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER. SEPTEMBER 2005 VOL. 49 NO. 9 3640-3645.



I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



И. В. Нехаев, А. О. Приходченко

Локальный кандидоз
и системный микоз в ОРИТ.
Есть ли разница?

84

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



И. В. Нехаев, А. О. Приходченко

Локальный кандидоз
и системный микоз в ОРИТ.
Есть ли разница?

85

РОНЦ ИМ.Н.Н.БЛОХИНА

- Частота высеваемости грибов рода Candida - 16,6%
- В ассоциации с бактериями - 74,1%
- В монокультуре - 25,9%
- Принцип де-эскалационной терапии!
- Антимикробная терапия должна охватывать не только бактерии, но и грибы.

УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ГРИБОВ РОДА CANDIDA (РОНЦ ИМ.Н.Н.БЛОХИНА РАМН)

- Мокрота - 32,9%
- Отделяемое при бронхоскопии - 15,8%
- Брюшная полость - 12,9%
- Моча - 12,1%
- Плевральная жидкость - 9,8%
- Желчь - 6,2%
- Раневое отделяемое - 6,9%
- Кровь - 3,4%

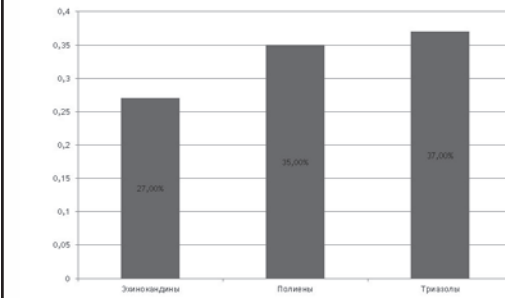
ВЫВОДЫ:

- Большое количество инфекционных осложнений в ОРИТ
- Имея 2 и более локусов, откуда выделяется Candida, можно говорить о системном микозе («грибковый сепсис»)
- Candida в монокультуре встречается крайне редко.
- При наличии у больного локального микоза необходимо выполнение посевов всех доступных сред.

ЭХИНОКАНДИНЫ (МИКАФУНГИН, АНИДУЛАФУНГИН, КАСПОФУНГИН)

- препараты выбора (уровень доказательности - А-I)
- Американское общество по изучению инфекционных болезней (IDSA 2009)
- Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID 2012)

УРОВЕНЬ ЛЕТАЛЬНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНТИМИКОТИКА



ВОРИКОНАЗОЛ

- Уровень доказательности - В-I
- Фунгистатическое действие
- Может быть неэффективен в отношении штаммов fluco-R
- Имеет меньший спектр активности по сравнению с эхинокандинами
- Необходима корректировка дозы при почечной недостаточности

ОНКОЛОГИЯ

- вторичный иммунодефицит (сниженный противоионфекционный иммунитет)
- хирургическое лечение, сопровождаемое обширной тканевой травмой (спленэктомия, массивные кровопотери, лимфодиссекция)
- необходимость в проведении высокоинвазивной интенсивной терапии

ОНКОЛОГИЯ

- необходимость применения комбинированной антибиотикотерапии с первых дней лечения в ОРИТ, ввиду высокой частоты инфекционных осложнений
- химиотерапия, сопровождаемая панцитопенией
- пожилой возраст/сопутствующая патология
- Объем хирургического вмешательства (гемигепатэктомия, нефрэктомия и др.)

«ИДЕАЛЬНЫЙ» АНТИМИКОТИК

- Фунгицидное действие
- Безопасность применения (отсутствие токсичности)
- Возможность применения при почечной и печеночной недостаточности

ПОЛИЕНЫ

- липосомальный Амфотерицин В
- уровень доказательности В-I
- нефротоксичность
- нет в России.

ФЛУКОНАЗОЛ

- Уровень доказательности - (В-III(IDSA), С-I(ESCMID))
- Фунгистатическое действие
- Отсутствие зарегистрированных данных при продленных методах почечной терапии
- Необходима коррекция дозы при почечной недостаточности.
- Гепатотоксичен

ЛЕЧЕНИЕ

- Раннее удаление (не смена по струне!) всех внутрисосудистых катетеров и других возможных источников инфекции (мочевые катетеры, шунты, протезы и др.)
- Осмотр окулиста (кандидозный эндофтальмит)

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



И. В. Нехаев, А. О. Приходченко

Локальный кандидоз
и системный микоз в ОРИТ.
Есть ли разница?

86

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

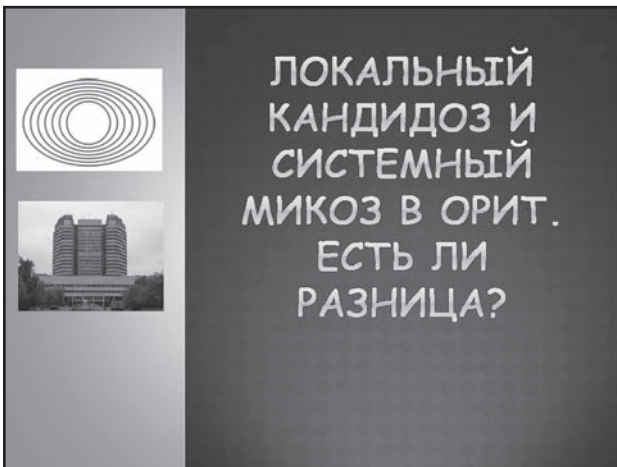
14-15 мая 2015, Москва



И. В. Нехаев, А. О. Приходченко

Локальный кандидоз
и системный микоз в ОРИТ.
Есть ли разница?

87



ЛОКАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ В ОРИТ

- Подход к диагностике - выполнение посевов из всех доступных сред (гематогенный путь распространения инфекции)
- «Флуконазолопрофилактика» теряет свой смысл
- Фактически, профилактика локального кандидоза/системного микоза равнозначна лечению локального кандидоза/системного микоза и должна иметь максимально раннее начало
- Адекватность и своевременность антимикотической терапии («принцип всё или ничего»)

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости *Candida fluco-R* растет.
2. Назрела необходимость переосмысления понятия «профилактика системного микоза/ локального кандидоза».
3. Необходимо видоизменить подходы к лечению микозов в интенсивной терапии.
4. Эхинокандины - препараты выбора для адекватного лечения системных микозов.

Качество жизни пациентов как идентификатор потребности поддерживающей терапии

Т. И. Ионова

презентация

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



И. В. Нехаев, А. О. Приходченко

Локальный кандидоз
и системный микоз в ОРИТ.
Есть ли разница?

88

Институт усовершенствования врачей
Национального медико-хирургического центра
им. Н.И. Пирогова
Международный центр исследования качества жизни
Российское представительство Международного общества
исследования качества жизни

ISOQOL

**Качество жизни пациентов как
идентификатор потребности
поддерживающей терапии**

Проф. Т.И. Ионова
Москва
15 мая 2015

Оценки, данные пациентами, как критерии
эффективности и индикаторы исходов лечения
солидных опухолей

nature CLINICAL ONCOLOGY
Patient-reported outcomes as end points and
outcome indicators in solid tumours
2014

ISOQOL

Оценки, данные пациентами
Patient-reported outcomes

Симптомы (субъективные) | Качество жизни | Мнения

ISOQOL, 2004

National Cancer Institute
at the National Institutes of Health

**КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ В
ОНКОЛОГИИ**

- ♦ общая выживаемость
- ♦ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
- ♦ опухолевый ответ
- ♦ безрецидивная выживаемость

ASCO, NCI - 1993

Адекватный контроль
симптомов
у онкологических больных
предусматривает их
оценку

CANCER SYMPTOM MANAGEMENT
FOURTH EDITION

Контроль симптомов в онкологии. Четвертое издание. 2014.
Представлен широкий спектр симптомов, встречающихся у онкологических
больных. Рассмотрены причины, патогенез, методы оценки, контроль,
современные подходы купирования для каждого симптома.

Cancer Symptom Management, Fourth Edition. 2014.
Covers multiple symptoms inherent in the treatment of cancer.
Each symptom is examined in terms of its cause, pathophysiology, assessment,
management, evaluation of therapeutic approaches, and patient self-care.

Основные принципы оценки симптомов

- Основывается на восприятии больного
- Проводится с помощью специальных инструментов -
шкал и опросников
- В клинической практике является неотъемлемой
частью системы контроля симптомов

cancerworld March-April, 2015, Peter McIntyre
Patient Voice

Побочные эффекты таргетной терапии

Оценка врачей | Реалии пациентов

Вербально-аналоговая шкала

Нет боли Слабая Умеренная Сильная Очень невыносимая сильная

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)
Publish Date: August 9, 2006

Side effects of targeted treatments: Clinicians' perceptions, patients' realities
Pilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ. *Cancer. Feb 15 2011;117(4):688-697*

RosOncoWeb
РОССИЙСКОЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

RUSSCO oncology.ru

Материалы конгрессов и конференций
IV РОССИЙСКАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
В.А. Горбунова, В.В. Бредер
Российский онкологический научный центр им.Н.Н.Блохина РАМН,
Москва

Главная цель всей системы медицинской помощи в онкологии - это
восстановление и/или сохранение качества жизни. В рамках этого
определения выживаемость, т.е. сама жизнь - первая цель. Другие
биологические исходы болезни и процесса лечения - ответ опухоли на
лечение, длительность эффекта, токсичность и т.д. - вторичны.
Понимание недостаточности оценки только биологических последствий
воздействия злокачественного процесса на пациента выделило
восстановление качества жизни как новую цель лечения

БОЛЕЗнь

БОЛЬНОЙ

Качество жизни - интегральная характеристика физического,
психологического и социального функционирования больного, основанная на
его субъективном восприятии

Симптом – признак заболевания, выявляемый на основании объективного
обследования (при) или субъективной оценки пациентом (симптом)?

Объективные симптомы

- Желтуха
- Экзофтальм
- Бледность
- Потеря веса
- Увеличение лимфатических узлов

Субъективные симптомы

- Слабость
- Боль
- Тошнота
- Нарушение сна
- Потеря аппетита
- Одышка

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)
Publish Date: August 9, 2006

GASTROINTESTINAL

Adverse Event	Short Name	1	2	3	4	5
Ulcer, GI - Self - Area - Caustic - Colic - Diarrhea - Esophagus - Burn - Bleed - Small Bowel NCI - Stoma - Stomatitis	Ulcer, GI - Self	Asymptomatic, self-healing or antibiotic therapy only	Symptomatic, altered GI function (e.g., altered dietary habits, and supplements) if RAEs indicate, GI hrs	Symptomatic and severely altered GI function (e.g., inadequate oral intake or food intake, or TPN indicated) GI hrs	Life-threatening consequences	Death
Abdominal Hemorrhage, GI - Self	Hemorrhage, GI	1 episode in 24 hrs	2-5 episodes in 24 hrs, IV fluids indicated <24 hrs	≥6 episodes in 24 hrs, IV fluids, or TPN indicated <24 hrs	Life-threatening consequences	Death
Abdominal - Other (Specify...)	GI - Other (Specify...)	Nil	Moderate	Severe	Life-threatening, disabling	Death

National Cancer Institute
APPLIED RESEARCH
CANCER CONTROL AND POPULATION SCIENCES

PATIENT-REPORTED OUTCOMES VERSION OF THE COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (PRO-CTCAE)

Оценка побочных эффектов терапии:

- ✓ Common Terminology Criteria for Adverse Events – информация, предоставленная врачом
- ✓ PRO-Common Terminology Criteria for Adverse Events – оценки, данные пациентами

**Современная модель
оценки результатов лечения
онкологических больных**

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Клиническая составляющая

PRO составляющая

Ответ опухоли на лечение
Длительность ответа
Время до прогрессирования
Биомаркеры опухоли

Качество жизни
Симптомы
Удовлетворенность лечением

ISOQOL - RUSCO

**I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных**

14-15 мая 2015, Москва



Т.И. Ионова

Качество жизни пациентов
как идентификатор потребности
поддерживающей терапии

90

**I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных**

14-15 мая 2015, Москва



Т.И. Ионова

Качество жизни пациентов
как идентификатор потребности
поддерживающей терапии

91

Оценки, данные пациентами

Существует > 700 стандартизированных опросников для исследования качества жизни во всех разделах медицины

А.А. Ионов, Т.И. Ионова

РУКОВОДСТВО ПО ИССЛЕДОВАНИЮ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В МЕДИЦИНЕ

Инструменты для оценки симптомов

- Единичные шкалы
 - визуально-аналоговые шкалы
 - цифровые оценочные шкалы
 - вербально-аналоговые шкалы
- В составе опросников качества жизни
 - Шкалы
 - Модули
- Опросники
 - для оценки отдельного симптома (боли, слабости, дистресса)
 - для оценки совокупности симптомов

Единичные шкалы

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)

Нет боли — Боль настолько сильная насколько можно представить

Цифровая оценочная шкала

Нет боли — Боль настолько сильная насколько можно представить

Вербально-аналоговая шкала

Нет боли — Невыносимая

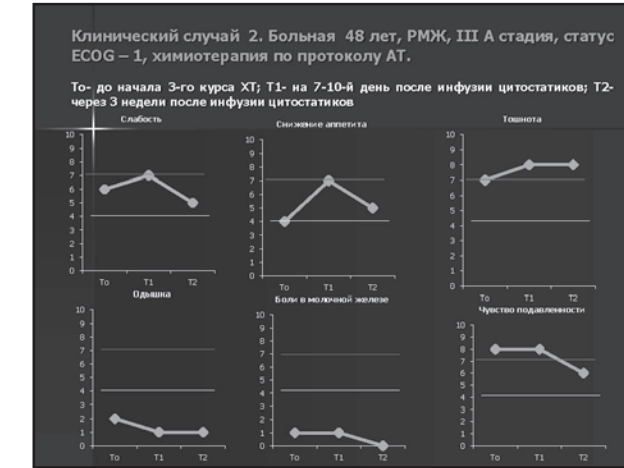
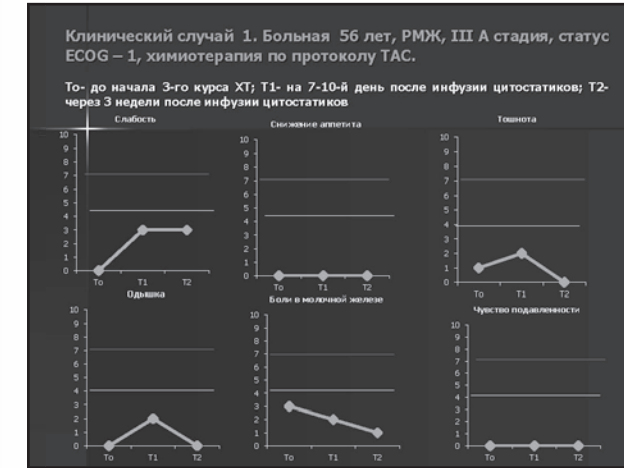
Слабая Умеренная Сильная Очень сильная

Cancer Care Ontario Action Cancer Ontario

Edmonton Symptom Assessment System (previous version) ESAS V1

Please circle the number that best describes how you feel NOW:

No Pain	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Worst Possible Pain
No Tiredness (Fatigue = lack of energy)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Worst Possible Tiredness
No Drowsiness (Drowsiness = feeling sleepy)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Worst Possible Drowsiness
No Nausea	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Worst Possible Nausea
No Lack of Appetite	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Worst Possible Lack of Appetite
No Shortness of Breath	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Worst Possible Shortness of Breath
No Depression (Depression = feeling sad)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Worst Possible Depression
No Anxiety (Anxiety = feeling nervous)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Worst Possible Anxiety
Best Wellbeing (Wellbeing = how you feel overall)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Worst Possible Wellbeing
No Other Problems (for example constipation)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Worst Possible



Применение опросников оценки симптомов

- Унифицированность обмена информацией (формат для общения)
- Универсальность языка общения
- Участие пациента в оценке
- Документирование результатов

Опросник оценки симптомов Edmonton Symptom Assessment Scale

Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)

- Надежный и валидный инструмент
- Широко используется в разных странах
- Оценивает выраженность наиболее распространенных симптомов у онкологических больных
- Состоит из цифровых оценочных шкал

Боль	Слабость	Сонливость
Тошнота	Потеря аппетита	Одышка
Подавленность	Чувство тревоги	Общее самочувствие

Баллы по ESAS

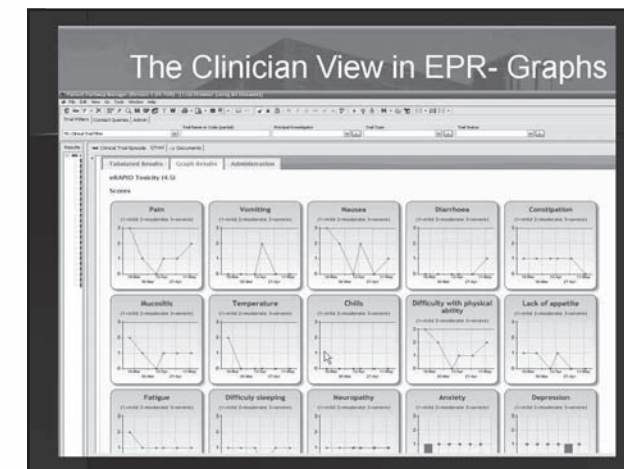
1-3 Слабо выраженный	4-6 Умеренно выраженный	7-10 Сильно выраженный
----------------------	-------------------------	------------------------

Integrated Care Pathways For Cancer Survivors

A role for Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) and Health

eRAPID - electronic patient self-Reporting of Adverse-events: Patient Information and aDvice

University of Leeds Leeds Cancer Centre



Оценки, данные пациентами, как индикаторы потребностей поддерживающей терапии

Оценка симптомов при проведении поддерживающей терапии

- повышает информированность врача о проблемах пациента в процессе лечения и снижает дистресс для пациента
- улучшает взаимодействие «врач-пациент»
- является критерием эффективности поддерживающей терапии
- улучшает качество медицинской помощи

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Т.И. Ионова

Качество жизни пациентов как идентификатор потребности поддерживающей терапии

92

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Т.И. Ионова

Качество жизни пациентов как идентификатор потребности поддерживающей терапии

93



THE PEER-REVIEWED FORUM FOR REAL-WORLD EVIDENCE IN BENEFIT DESIGN

AMERICAN HEALTH & DRUG BENEFITS
FOR PAYERS, PURCHASERS, POLICYMAKERS, AND OTHER HEALTHCARE STAKEHOLDERS

HOME ISSUES SPECIAL ISSUES CE FOR AUTHORS RESOURCES ABOUT US CLINICAL

REVIEW ARTICLE
Patient-Reported Outcomes Are Changing the Landscape in Oncology Care: Challenges and Opportunities for Payers
Evin Zagadolov, PharmD, MS; Michael Fine, MD; Alan Shields, PhD

Оценки, данные пациентами, меняют систему оказания онкологической помощи

Оценки, данные пациентами, как реализация подхода, ориентированного на пациента

Персонализация лечения - основа российской терапевтической школы

19 век. Императорская медико-хирургическая академия

"Лечить больного, а не болезнь"
С.П. Боткин
учебник «Внутренние болезни», 1867

20 век. Военно-медицинская академия
Концепция исследования качества жизни в клинической медицине
А.А. Новик
1999

21 век. Москва, Правительство РФ.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Государственная программа РФ «Развитие здравоохранения», 15 апреля 2014г.

Паллиативная медицинская помощь в онкологии – перспективы улучшения качества жизни пациентов

С. В. Рудой

презентация

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Т. И. Ионова

Качество жизни пациентов как идентификатор потребности поддерживающей терапии

94



Московский государственный
медико-стоматологический
университет им. А. И. Евдокимова

Докладчик: РУДОЙ Сергей Владимирович,
доцент кафедры паллиативной медицины ФДПО

**ПАЛЛИАТИВНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
ПОМОЩЬ В ОНКОЛОГИИ:
ПЕРСПЕКТИВЫ
УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА
ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ**

Москва, 15 мая 2015 года

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ПРОФИЛАКТИКА

ДИАГНОСТИКА

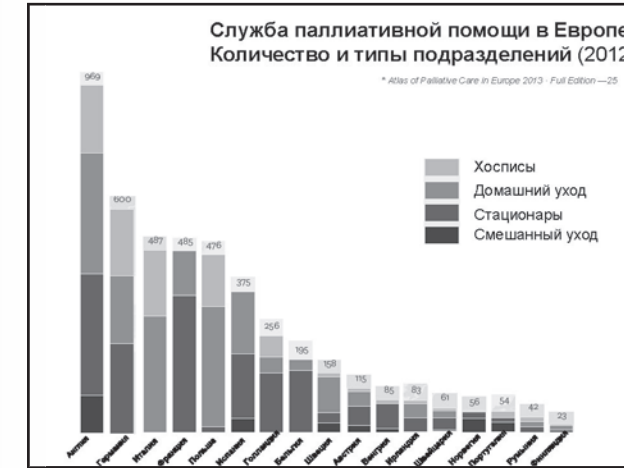
ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ

Паллиативная помощь -

направление медико-социальной деятельности, целью которого является улучшение качества жизни больных и их семей, столкнувшихся с трудностями смертельного заболевания, путем предотвращения страдания и избавления от него благодаря ранней диагностике, тщательной оценке и лечению боли и других физических, психосоциальных и духовных проблем

World Health Organization, 2002



СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ РОССИИ в 2013 г. *

Состояли на учете **3 098 855**
2,2% населения, в 2012 г. 1,9%

в том числе впервые выявленных **535 878**

Из них более 5 лет **1 601 155**
51,7%, в 2012 г. 51,1%

Летальность в течение года из взятых на учет в предыдущем году:

2013 г.	25,3%
2012 г.	26,1%
2003 г.	33,8%

Умерли от рака **290 900**, в 2012 г. 292 400**

* Карпин А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2013
** http://www.gks.ru/bgd/regl/r13_34/issWWW.exe?Stg1-06.doc

Хосписная помощь:

- улучшение качества жизни неизлечимых больных, приближающихся к концу жизни, включая помощь родным и близким пациента

Рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи, 2009

- помощь в финальный период жизни, включающая медицинскую, психологическую и духовную поддержку, с целью помощи умирающим людям обрести мир, комфорт и покой. Контроль боли и других симптомов проводится для сохранения активности и комфорта, насколько это возможно. Хосписные программы также осуществляют поддержку семьи пациента. Обычно продолжительность жизни пациента хосписа составляет до 6 месяцев.

USA National Cancer Institute, 2010

«Все хосписы оказывают паллиативную помощь, но не вся паллиативная помощь оказывается в хосписе»

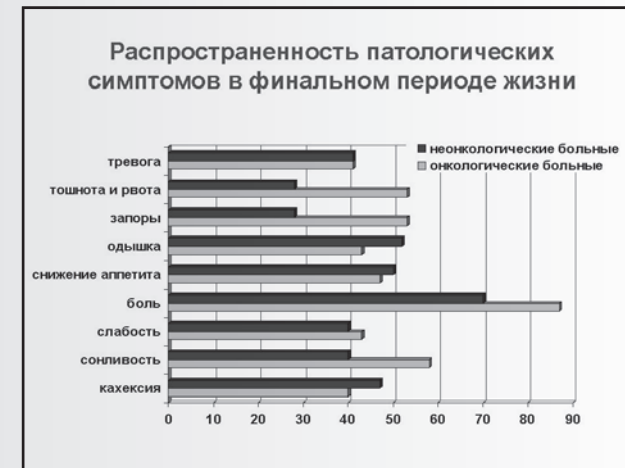
"All hospice is palliative care, but not all palliative care is hospice" *



* Health Care Guideline: Palliative Care for Adults. Institute for Clinical Systems Improvement, 2013. www.icsi.org

«...Так как основополагающая философия и определения паллиативной и хосписной помощи в большей степени имеют много общего, мы будем использовать термин «паллиативная помощь» для обозначения и хосписной, и паллиативной помощи»

«Белая книга: стандарты и нормы хосписной и паллиативной помощи в Европе: часть 1». Рекомендации Европейской ассоциации паллиативной помощи, 2009, стр.8.
www.ejpc.eu.com



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «ОБ ОСНОВАХ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

Статья 32. МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ

2. К видам медицинской помощи относятся:

- первичная медико-санитарная помощь
- специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
- скорая, в том числе скорая специализированная медицинская помощь
- **паллиативная медицинская помощь** (введена впервые в новой редакции Закона)

11

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «ОБ ОСНОВАХ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

Статья 36. ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ

1. Комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчения других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан
2. Может оказываться в амбулаторных и стационарных условиях медицинскими работниками, прошедшими обучение по оказанию такой помощи

12

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



С. В. Рудой

Паллиативная медицинская
помощь в онкологии – перспективы
улучшения качества жизни пациентов

96

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



С. В. Рудой

Паллиативная медицинская
помощь в онкологии – перспективы
улучшения качества жизни пациентов

97

Постановление Правительства РФ от 22 октября 2012 г. № 1074

ПРОГРАММА ГОСУДАРСТВЕННЫХ ГАРАНТИЙ БЕСПЛАТНОГО ОКАЗАНИЯ ГРАЖДАНМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Предусмотрены следующие мероприятия:

- формирование системы ПМП: 100оек на 1 млн. населения
- подготовка медицинских работников по ПМП
- создание материально-технической базы службы ПМП
- разработка и внедрение информационных систем и мониторинга функционирования системы ПМП

Зарегистрировано Минюстом России 15.12.2009 № 15605

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ
от 15 ноября 2012 г. N 915н


«ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВЗРОСЛОМУ НАСЕЛЕНИЮ ПО ПРОФИЛЮ «ОНКОЛОГИЯ»

Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология»

2. Медицинская помощь оказывается в виде: ...паллиативной медицинской помощи.

19. Паллиативная медицинская помощь оказывается ...в том числе с применением наркотических средств...

20. Оказание паллиативной медицинской помощи ...осуществляется по направлению врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-онколога первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения.

 Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова
Кафедра паллиативной медицины ФДПО

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ

1999 – 2011 годы
организован первый в России курс паллиативной помощи при кафедре онкологии ФПО врачей ММА им. И.М.Сеченова
Подготовлено 1433 специалиста

2013 год
– организована первая в России кафедра паллиативной медицины на ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Подготовлено более 647 специалистов

МИФЫ О ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ
Паллиативная медицинская помощь отсутствует в образовательных программах

На кафедре паллиативной медицины ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова ведется преподавание по учебной программе цикла ТУ «Паллиативная медицинская помощь» для врачей лечебных специальностей
Длительность обучения: 144 часа
Условия обучения: очное

Разделы дисциплины:

- Организация паллиативной медицинской помощи
- Диагностика и лечение хронической боли
- Паллиативная медицинская помощь неонкологическим больным
- Паллиативная медицинская помощь в онкологии
- Психологические аспекты паллиативной медицинской помощи

МИФЫ О ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ
Паллиативная медицинская помощь отсутствует в образовательных программах

Межвузовское сотрудничество

При непосредственном участии кафедры разработаны рабочие учебные программы по паллиативной медицинской помощи для дополнительного профессионального образования в вузах:

- Институт последипломного образования врачей Первого МГМУ им. И. М. Сеченова
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
- Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
- Смоленская государственная медицинская академия
- Ставропольский государственный медицинский университет
- Башкирский государственный медицинский университет
- Казанский государственный медицинский университет
- Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера
- Хабаровский институт повышения квалификации врачей
- Институт медицины и экологии Ульяновского государственного университета

Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология»

Приложение № 28
Правила организации деятельности отделения паллиативной помощи онкологического диспансера и медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями

Приложение № 29
Рекомендуемые штатные нормативы ...

Приложение № 30
Стандарт оснащения ...

 **МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(Москва, Россия)

ПРИКАЗ
от 15 ноября 2012 г. № 915н

Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724, 2012, № 26, ст. 3442, ст. 3446) **п р и к а з** в а ю:

Утвердить прилагаемый Порядок оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению.

Министр *Сидячих* В.И.Скворцова

Порядок оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению

...
3. Оказание паллиативной медицинской помощи осуществляется медицинскими организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения с учетом права пациента на выбор медицинской организации и врача.

...
8. Направление больных в медицинские организации, оказывающие паллиативную медицинскую помощь, осуществляют врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи) и врачи-специалисты по профилю основного заболевания больного.

1996

ЗАРЕГИСТРИРОВАН
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
«ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И РЕАБИЛИТАЦИЯ»
Выходит ежеквартально
Свидетельство Комитета РФ по Печати № 014722 от 17 апреля 1996 г.



Входит в Перечень ведущих периодических изданий, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертационных работ

Изданы: монографии, курс лекций, учебники, учебные пособия, образовательная программа

 **РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Общероссийская общественная организация
«Российская Ассоциация паллиативной медицины»
Государственный регистрационный номер 112779010756 от 04.06.2012

Цель: содействие в разработке и реализации национальной концепции развития и совершенствования паллиативной медицинской помощи в России

Более 600 членов в 64 региональных отделениях

www.palliamed.ru

 **МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОНГРЕСС**

Международный медицинский конгресс «ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СТРАН СНГ»
15 – 16 июня 2015 года, Москва, Россия

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



С. В. Рудой

Паллиативная медицинская помощь в онкологии – перспективы улучшения качества жизни пациентов

98

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



С. В. Рудой

Паллиативная медицинская помощь в онкологии – перспективы улучшения качества жизни пациентов

99

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

- Организация и развитие паллиативной медицинской помощи в онкологической службе России
- Приведение в соответствие с федеральной нормативной базой документов, регламентирующих оказание паллиативной медицинской помощи и оборот наркотических анальгетиков в субъектах РФ
- Повышение квалификации всех медицинских работников по вопросам современной методологии паллиативной медицинской помощи онкологическим больным, в первую очередь, лечения хронической боли
- Разработка и внедрение клинических рекомендаций по паллиативной медицинской помощи, включающих современные эффективные и безопасные методы улучшения качества жизни онкологических больных

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



С. В. Рудой

Паллиативная медицинская
помощь в онкологии – перспективы
улучшения качества жизни пациентов

100

Противоболевая терапия в реабилитации

Д. В. Кухно

презентация

ПРОТИВОБОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ



Реабилитация в онкологии

- По данным к ВОЗ в мире к 2021 будет насчитываться 15 млн. новых случаев онкологических заболеваний.
- 5 летняя выживаемость всех онкологических заболеваний 64%.
- Реабилитация напрямую связана с продолжительностью жизни.
- Cancer – хроническое заболевание.

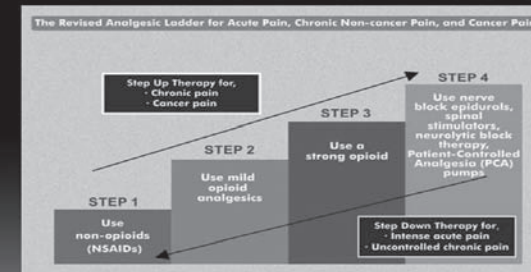
Онкологический пациент

- До онкологического диагноза видит одного врача.
- После диагноза в течение 6-10 лет наблюдается 5 специальностями.
- В возрасте 65-74 года имеет как правило 5 коморбидных состояний и видит 12 различных специалистов в году.

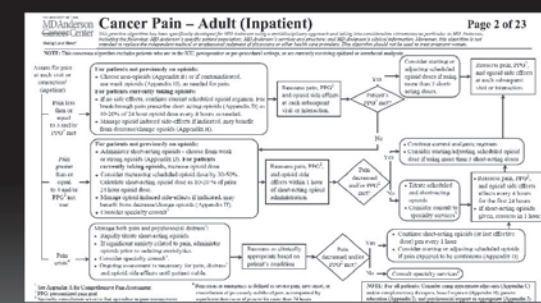
Онкологическая боль

- Боль связанная непосредственно с онкологическим заболеванием.
- Боль связанная с терапией.
- Смешанного характера :
 - соматическая
 - висцеральная
 - нейропатическая

Анальгетическая лестница лечения онкологической боли ВОЗ



Алгоритм менеджмента боли в стационаре MD Anderson Cancer Center



Проблемы которые адресованы реабилитацией

- Низкий уровень дневной энергии
- Слабость
- Плохая выносливость
- Ухудшение баланса
- Тугоподвижность суставов
- Боль
- Трудности с передвижением
- Лимфатический отек
- Депрессия

Модель онкологической реабилитации

- Физическая терапия
- Эрготерапия
- Афазиолог / логопед
- Диетолог / терапия глотания
- Специалист по лимфостазу конечностей
- Программа менеджмента боли
- Психолог

Онкологическая боль

- Распространенность боли
 - 30-40% ранняя стадия заболевания
 - 70-90% поздняя стадии
- 10-15% более резистентных к назначению опиоидов.

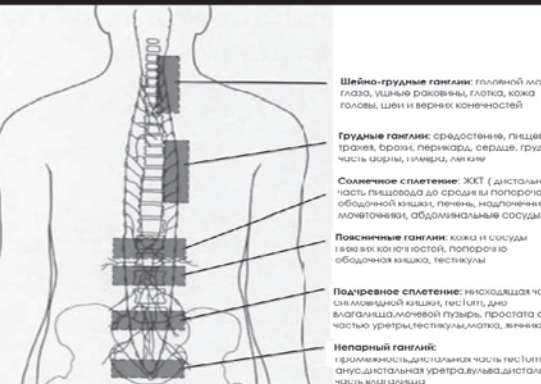
Интервенционное лечение боли



Основные показания

- Рефрактерность к фармакологической терапии.
- Непереносимость побочных эффектов противоболевой терапии.
- Dutch Institute for Health Care Improvement: рекомендует использовать некоторые процедуры даже на этапе начала применения опиоидов.

Симпатическая нервная система



I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных



14-15 мая 2015, Москва

Д. В. Кухно

Противоболевая терапия в реабилитации

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных



14-15 мая 2015, Москва

Д. В. Кухно

Противоболевая терапия в реабилитации

Висцеральные нейролитические симпатические блоки

Анатомия нейролитических блоков

- Нейролизис солнечного сплетения.
- Нейролизис верхней части почечного сплетения.
- Нейролизис нижней части подчревного сплетения.
- Нейролизис непарного ганглия.

Техника

Фенол 69%-20%
Спирт 70%-100%
Радиочастотная денервация

Нейролизис n.splanchnicus

- Как альтернатива блоку солнечного сплетения.
- N. splanchnicus

Нейролизис подчревного сплетения

- Висцеральная боль опухолей таза
- Исследование : Plancarte et al. 277 пациентов с > 51%.
- Уменьшение боли > 50% при диагностической блокаде → Нейролизис.
- Осложнения: поясничная плексопатия со слабостью сгибателей нижних конечностей, (m. iliopsoas major инъекция).

Нейролизис подчревного сплетения

Нейролизис солнечного сплетения под контролем С-дуги

Эффективность

- Мета анализ 24 исследований 1145 пациентов с различными вида cancer 1995г.
 - 89% уменьшение боли в течение 2 недель.
 - 58% полное освобождение от боли.
 - 3 месяца 90% пациентов уменьшение боли.
 - 56% полное отсутствие боли.
 - Уменьшение боли , но не исключил необходимость опиоидов.

Осложнения

- Транзиторная гипотензия
- Диарея
- Боль в месте манипуляции
- Парестезия
- Пневмоторакс
- Боль в плече
- Редкие сообщения случаев параплегии
- Одно сообщение желудочного кровотечения из-за скрытого эрозивного гастрита

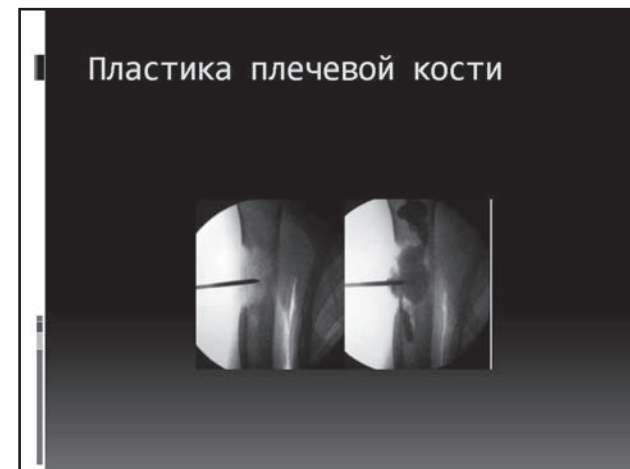
Блокада непарного ганглия

В сочетании блок Верхнего Чревного Сплетения и блок Непарного Ганглия являются эффективным и безопасным методом для уменьшения боли у онкологических больных , с тазовой болью и / или болью в промежности.
Superior hypogastric plexus combined with ganglion impar neurolytic blocks for pelvic and/or perineal cancer pain relief.
Pain Physician. 2015 Jan-Feb;18(1):E49-56.

Метастазы позвоночника

- 65% карцинома молочной железы, сг легких и сг простаты.
- 10% опухоли почек и миеломная болезнь.

Вертебропластика



Выводы

- До недавнего времени, большинство из этих методов считались четвертым шагом в лестнице лечения боли Всемирной организации здравоохранения.
- Интервенционные методы должны быть частью многопрофильной программы пациента.

Имплантируемые морфиновые помпы в терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных

О. Н. Кирсанова

презентация

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Д. В. Кухно

Противоболевая терапия
в реабилитации

106

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Директор – член-корреспондент РАН, А.М. Лобковская, Коткина А.А.

ДЛИТЕЛЬНАЯ ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ ОПИОИДНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ПРОГРАММИРУЕМЫХ УСТРОЙСТВ

Москва 2015

Зайцев А.М., Абузарова Г.Р., Куржупов М.И., Сарманова Р.Р., Потапова Е.А., Кирсанова О.Н.

Актуальность проблемы

При существующей потребности обезбоживания у 228 691 умирающих от рака или ВИЧ, свыше 1.83 тыс. человек или 80,3% нуждающихся в обезбоживании уходят из жизни с неизлеченной болью

Место в рейтинге	Страна	Фекетакал	Морфин	Прочие	Итого
1	Германия	3178	619	338	3935
2	Австрия	3120	4593	110	3683
14	Франция	3103	1024	60	4187
17	Турция	427	14	30	471
37	Беларусь	18	14	3	35
38	РУССКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	18	12	3	33
39	Албания	3	20	3	26
40	Мексика	3	27	3	33
41	Уганде	3	6	3	30
42	Мьянма	3	1	3	30

Актуальность проблемы ХБС в онкологии

- на начальных стадиях роста опухоли боль встречается у 30–40% [1]
- при прогрессировании — 60–70%
- при генерализации опухолевого процесса — у 90%

Распространенность ХБС [2]	% из всех больных с данной локализацией
Опухоли головы и шеи	67-91%
Опухоли предстательной железы	56-94%
Рак шейки матки	30-90%
Опухоли мочеполовых органов	58-90%
Рак молочной железы	40-80%
Рак поджелудочной железы	72-85%

Механизм действия интратекальных опиоидов

Системное применение – разовая доза 10 мг

Интратекальное введение – разовая доза 0,01 мг (100 МКГ)

Эквивалентность дозы

100 Oral Morphine (mg) equianalgesic potency

30 Imi/ly

5 Epidural

1 Intrathecal

Модификация хронической инвазивной опиоидной терапии

Ожидаемая продолжительность жизни < 3 месяцев

- эпидуральный катетер
- спинальный катетер
- носимая помпа
- порт

Ожидаемая продолжительность жизни > 3 месяцев

• имплантируемая программируемая морфиневая помпа

Преимущества имплантируемых программируемых помп

- Контролируемая пациентом анальгезия
- Индивидуальный «интеллектуальный» режим дозирования
- Полностью имплантированная система
- Не требует инвазивных процедур во время использования

clinical practice guidelines
 Management of cancer pain ESMO Clinical Practice Guidelines

Cancer Care Ontario's Symptom Management Guide-to-Practice: Pain

Adult Cancer Pain

Ступенчатое обезбоживание (ВОЗ, 1986 г)

1 Ступень – Слабая боль
 Неопиоидные анальгетики
 + Адьювантные препараты

2 Ступень – Умеренная боль
 Слабые опиоиды
 + Неопиоидные анальгетики
 + Адьювантные препараты

3 Ступень – Сильная боль
 Сильные опиоиды
 + Неопиоидные анальгетики
 + Адьювантные препараты

Резистентный хронический болевой синдром

World Health Organization, 1986 Vancouver Workshop, 1989

Чем мы можем им помочь? или функциональная нейрохирургия в лечении «грудной боли»

Нейрохирургия → Функциональная нейрохирургия → Деструктивные методики / Нейромодуляция → Нейростимуляция / Длительная интратекальная терапия

Задачи современной нейрохирургической службы в онкологическом стационаре

- Хирургическое лечение первичных опухолей ЦНС
- Хирургическое лечение метастазов в головной мозг
- Хирургическое лечение экстракраниальных опухолей
- Инвазивное обезбоживание

Мировой опыт

Показания к имплантации помпы (5854 пациента, ISPR - July 31, 2013)

Болезнь онкологического генеза 20%

Спастический синдром 24%

Неонкологическая боль 56%

Лекарственный препарат?

Для введения в помпу применяются:

Группы препаратов	АТХ
Опиоиды	Морфин сульфат, Морфин гидрохлорид, Гидроморфон, Фентанил
Местные анестетики (недостаток – короткий эффект)	Бупивакаин, Ропивакаин, Тетракаин
α2-адренергические препараты	Клоксидин
Антагонисты NMDA-рецепторов	Мегадон
Другие группы	Баклофен, Зиклопент, Мидозолам, Габалентин, Астерин, Дроперидол

В России и FDA для введения в помпу разрешены:

1. Морфин гидрохлорид
2. Баклофен
3. Зиклопент (не зарегистрирован в РФ)
4. Метотрексат (при нейролейкемии)

Актуальность использования методов нейромодуляции у онкологических больных

- Рак предстательной железы с метастазами в кости
- Рак легких с метастазами в кости
- Рак молочной железы с метастазами в кости
- Высокодифференцированные саркомы мягких тканей
- Рак легких с изолированными метастазами в кости и контролируемых первичных очагом
- Первичные злокачественные опухоли костей

Исследователи	Год, n	Вместимость пациентов с болезнью	Результаты
Thomas J. Smith and colleagues	2002 г., мультицентровое, рандомизированное	71	У 84,5% - клинически значимое уменьшение болевого синдрома, токсичность 17%
Rauck and colleagues	2000, мультицентровое, проспективное	119	Снижена боль по ВАШ в среднем, снижена с 61% до 42% (p<0.01)
Deer and colleagues	2002 г., мультицентровое, проспективное	25	Снижение выраженности болевого синдрома на 57%, по сравнению с контрольной группой
Becker and colleagues	2000 г., проспективное	43	Редукция неврологического компонента боли на 41,1%, мультисистемного на 77,8%
Onofri and Takli	1990, проспективное	53	У 65% больных – 0-10% по ВАШ, у 53% пациентов – расширение фармакологически
Perrin and Paice	1987, проспективное	35	У 80% пациентов – полный регресс болевых ощущений

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



О. Н. Кирсанова

Имплантируемые морфиневые помпы в терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных

РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по поддерживающей терапии у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



О. Н. Кирсанова

Имплантируемые морфиневые помпы в терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных

Компоненты системы для интратекальной опиоидной терапии

- Программатор
- Насос (помпа)
- Интратекальный катетер
- Индивидуальный менеджер терапии («пульс»)

Общий вид системы

Тн 6-9 уровень спинного мозга катетера

Спинальный сегмент катетера

Помповый сегмент катетера

Насос помпы в подкожной клетчатке передней брюшной стенки

Клинические критерии отбора пациентов для имплантации помпы

Критерии включения	Критерии исключения
1. Наличие тяжелого болевого синдрома более 60% по ВАШ, не отвечающего стандартной адекватной терапии, требующего назначения опиоидов	1. терминальный нефункционный тест на 300 мкг морфина (сигнал 30% reduction боли по ВАШ)
2. стабильный болевой процесс или синдром, который адекватно не контролируется пероральными анальгетиками	2. соматический болевой процесс или синдром, который адекватно не контролируется пероральными анальгетиками
3. неэффективность в среднем 3-х курсов обезболивания опиоидными препаратами в суточной дозе эквивалентной 30 мг морфина в сутки	3. наличие или предположение инфекционных и воспалительных заболеваний более поздней локализации
4. наличие функциональной системы от 50 до 100% по шкале Каролинского	4. наличие заболеваний при которых нежелательна длительная инфузия
5. отсутствие функциональной системы от 50 до 100% по шкале Каролинского	5. дисфункция органов мочеполовой, почечной, печеночной, эндокринной недостаточность, энцефалопатия любой локализации
6. наличие болевого синдрома более 12 месяцев	6. наличие заболеваний головного мозга, травмы головы, повреждения внутреннего уха
7. наличие болевого синдрома более 12 месяцев	7. беременность, лактация
8. наличие болевого синдрома более 12 месяцев	8. наличие заболеваний
9. наличие болевого синдрома более 12 месяцев	9. наличие заболеваний
10. наличие болевого синдрома более 12 месяцев	10. наличие заболеваний
11. наличие болевого синдрома более 12 месяцев	11. наличие заболеваний
12. наличие болевого синдрома более 12 месяцев	12. наличие заболеваний
13. наличие болевого синдрома более 12 месяцев	13. наличие заболеваний
14. наличие болевого синдрома более 12 месяцев	14. наличие заболеваний
15. наличие болевого синдрома более 12 месяцев	15. наличие заболеваний
16. наличие болевого синдрома более 12 месяцев	16. наличие заболеваний

Программирование помпы

Обычная схема терапии:

- базовая доза терапии 250-800 мкг/сутки
- болюсная доза 200 мкг до 8 раз в сутки с минимальными интервалами 3 часа

Первый опыт в России: Материалы и методы

n=25

Причины онкологической боли

Причина	Процент
1. Первичная опухоль метастазы в кости	33
2. Опухоль спинного мозга	13
3. Периферическая опухоль метастазы в кости	13
4. Периферическая опухоль метастазы в кости	13
5. Периферическая опухоль метастазы в кости	13
6. Периферическая опухоль метастазы в кости	13

Первый опыт в России: Материалы и методы

Возраст пациентов	23-81 год (57,5 ± 11,4 лет)
Длительность болевого анамнеза	3-136 мес. (28,8 ± 31,2 месяцев)
Интратекальная терапия по НОШ без анальгетиков	60-100% (90,5 ± 10,9%)
Интратекальная терапия по НОШ на фоне стандартной III степени обезболивания	60-80% (67,6 ± 14,1%)
Интратекальная терапия по ДН4 без анальгетиков	2-4 балла (3,53 ± 0,4 балла)
Интратекальная терапия по ДН4 на фоне стандартной III степени обезболивания (с включением антиконвульсантов по показаниям)	0-4 балла (2,9 ± 0,8 баллов)
Средняя доза опиоидных анальгетиков (средняя доза, эквивалентная морфину, гидрокодрону в м)	0-160 мг (82 ± 29,0 мг)
Мужчины	21 (84%)
Женщины	13 (38,2%)
Средняя продолжительность ХСБ	6,6 месяцев

Методы оценки:

- НОШ (ВАШ)
- ДН4
- Шкала физической активности
- SF-36
- Дневник боли

Морфиновый тест

- отменяется вся обезболивающая терапия
- при мониторинговании АД, ЧСС, ЧД, сатурации выполняется люмбальная пункция на уровне LIII-LIV.
- Производится спинное введение 100-300 мкг морфина гидрохлорида *.
- Наблюдение в течение 12 часов в ОРИТ, оценка боли по ДН4, НОШ, шкале физической активности, длительность анальгетического эффекта, побочные реакции

* остатки морфина вводятся при возобновлении болевого синдрома (9000 - 9700 мкг).

0,90	Доля правильно диагностированных
0,10	Доля неправильно диагностированных
0,50	Доля болевых
0,56	Доля положительных диагнозов
0,86	Чувствительность
0,84	Специфичность
0,88	Вероятность неэффективности помпы при положительном спинном-тесте
0,85	Вероятность неэффективности помпы при положительном спинном-тесте
18,88	Относительный риск

n=40 тестов

Этапы имплантации

Визуализация помпы

Правильная область

Правильная область

Спинальный сегмент на рентгенограмме

Спинальный сегмент в субарахноидальном пространстве (МРТ)

Результаты: динамика болевого синдрома по НОШ

p-value 0,000301

Результаты: динамика ноцицептивного и невропатического компонентов болевого синдрома

Динамика ноцицептивного компонента боли (по НОШ, %)

Динамика невропатического компонента боли (по ДН4, баллы)

Результаты: динамика боли по ВАШ в зависимости от генеза болевого синдрома

Динамика боли по ВАШ

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



О. Н. Кирсанова

Имплантируемые морфиновые помпы
в терапии хронического болевого синдрома
у онкологических больных

110

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



О. Н. Кирсанова

Имплантируемые морфиновые помпы
в терапии хронического болевого синдрома
у онкологических больных

111

Побочные явления и осложнения имплантации

Побочные явления интратекального морфина

Побочное явление	Процент встречаемости
Синдром отмены ранее использованных опиатов	15 (48,3%) больных в течение 3-10 дней после имплантации
Кожный зуд	10 (32,2%) больных в начальной фазе тедосии (1 сутки после имплантации/теста)
Головные боли	8 (25,8%) больных, носили характер посттундрических, длились 1-3 дня
Задержка мочи	4 (12,9%) больных, после теста или в первые 2-6 сутки после имплантации
Снижение либидо	2 (6,3%) больных мужчин через 1 месяц после имплантации

Хирургические осложнения

Вид операции	Процент встречаемости
Спина	1 (3,2%) больного (выполнена ревизия)
Обрыв катетера	1 (3,2%) больного, выполнена замена катетера

Послеоперационные ограничения:

- ▶ Не выполнять УБИ зоны помпы
- ▶ Не проводить через зоны имплантации
- ▶ Не выполнять МРТ с напряженностью магнитного поля более 1,5 Тл
- ▶ Плановая госпитализация для замены программируемой морфинной помпы при истекшем сроке морфина
- ▶ Замена помпы через 7 лет использования

Недостатки методики

- ▶ инвазивный характер лечения, операционная травма, анестезиологический риск
- ▶ синдром отмены при длительной системной опиоидной терапии
- ▶ необходимость регулярной (один раз в 2-3 месяца) замены и замены помпы
- ▶ высокая стоимость хронической интратекальной опиоидной терапии
- ▶ толерантность к интратекальному морфину

имплантированная помпа не ограничивает лечение основного заболевания циклким из методов противоопухолевой терапии



Клинический пример: больной К., 48 лет

Клинический диагноз: хордома крестца, составившая после комплексного лечения в 2002-2013 г.

Осложнение основного заболевания: хронический болевой синдром.

При поступлении: положение вынужденное на животе. **Минимальная физическая активность приводит к усилению болевого синдрома.**

Интенсивность болевого синдрома:

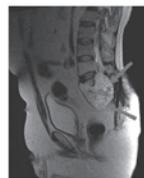
- 60% по НОШ в покое
- 90% по НОШ при активации в пределах постели
- 70% на фоне анальгетиков (трамадол, 300-500 мг/сутки, нифедипин 1-3 р/сут при минимальной активности, анальгетический эффект кратковременный и неполный).

20.08.2013 г. выполнена операция: имплантация программируемой морфинной помпы в субарачноидное пространство на уровне L3-L4.

После имплантации суточная доза 300 мкг/сут + болюсные введения по 50 мкг до 1 р/сут. Болевой синдром отсутствует.

При МРТ поясничного отдела позвоночника и таза (вкл. L4) – ограниченная динамика в виде появления отека в параканальной клетчатке. Получает мидотрокат + эндоксан

Пациент вернулся на работу...



Выводы

- ▶ резистентный хронический болевой синдром у онкологических больных хорошо купируется интратекальной опиоидной терапией как у онкологических больных, так и у больных с болью не злокачественного происхождения
- ▶ гибкое программирование позволяет успешно устранять как суточный фон боли, так и прорывы боли
- ▶ количество терапевтических и хирургических осложнений минимально
- ▶ пациент должен быть комплексно обследован, консультирован профильными специалистами: онкологом, химиотерапевтом, радиологом, на основании чего альголог и нейрохирург принимают решение об имплантации помпы
- ▶ ноцицептивный компонент боли устраняется на 78%, невропатический – на 60%

хроническая интратекальная опиоидная терапия с применением имплантированных программируемых устройств – высокоэффективный метод у тщательно отобранной группы больных

ТТС фентанила в терапии умеренной боли у онкологических больных

Р. Р. Сарманаева

презентация

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



О. Н. Кирсанова

Имплантируемые морфинные помпы
в терапии хронического болевого синдрома
у онкологических больных

112

ФГБУ ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава РФ
Генеральный директор – чл.-корр. РАМН,
профессор А.Д.Каприн




**ТТС ФЕНТАНИЛА КАК АЛЬТЕРНАТИВА
СЛАБЫМ ОПИОИДАМ В ТЕРАПИИ
УМЕРЕННОЙ БОЛИ**

Рук. Центра паллиативной помощи
д.м.н. Абузарова Г.Р.
Врач Центра паллиативной помощи
Сарманаева Р.Р.

**В России в 2013г. на учете состояло 3 098 566
больных с ЗНО**


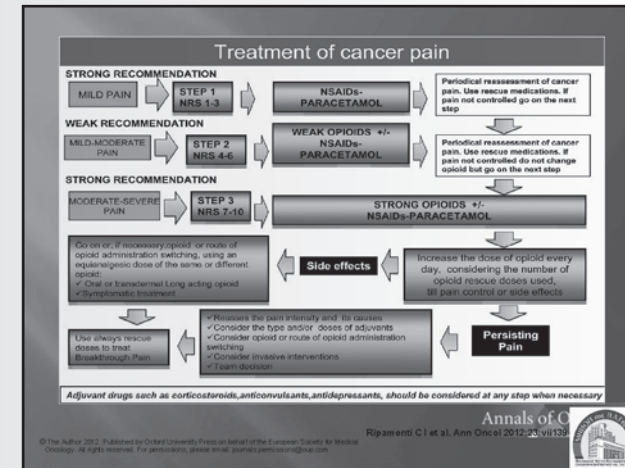
- Зарегистрировано 535 887 новых случаев из них 28,1% - IV стадия
- Зарегистрировано 2 682 новых случаев ЗНО у детей
- Умерло от ЗНО около 300 тысяч больных

«Качественные нововведения в России в 2013 году: заболеваемость и смертность». Пятый выпуск 3-й части. В.В. Стариков, Г.В. Петрова. Москва, 2014.



Боль один из основных симптомов при ЗНО

- 30-40% при начальной стадии заболевания.
- 40-70% пациентов испытывают боль в процессе лечения;
- 70-90% пациентов в терминальной стадии считают боль одним из основных синдромов резко снижающих качество жизни;


**ТРЕХСТУПЕНЧАТАЯ ЛЕСТНИЦА
ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВОЗ**

Боль не проходит или нарастает → **Сильные опиоиды**
морфин, фентанил, бупренорфин, гидроморфон, оксикодон, **3**

Боль не проходит или нарастает → **Слабые опиоиды**
Кодеин, трамадол, гидрокодон, **2**

Боль → **Неопиоидные анальгетики**
± симптоматическая терапия, **1**


WHO. Cancer pain relief, 2nd ed. Geneva, WHO, 1996



Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли (2-я ступень лестницы ВОЗ)

1. Кодеин	Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом. Суточная доза ≥ 360 мг не рекомендуется.
2. Трамадол	Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом. Суточная доза ≥ 400 мг не рекомендуется.
3. Гидрокодон	Препарат только для 2-й ступени; применяется как замена кодеину в некоторых странах.
4. Оксикодон	В низких дозах (≤ 20 мг) является средством терапии боли 2-й ступени. Применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом.
5. Морфин	В низких дозах (≤ 30 мг) является средством терапии боли 2-й ступени.
6. Гидроморфон	В низких дозах (≤ 4 мг) является средством терапии боли 2-й ступени.


EAPC recommendations 2012



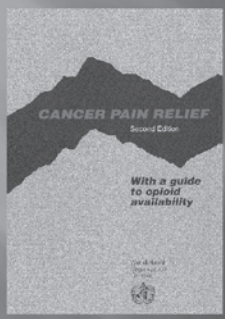
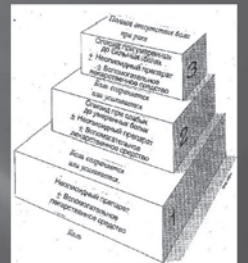
В России в обезболивании нуждаются более 493 тыс. онкобольных

- 150 048 пациентам из общего числа пациентов, кому диагноз был выставлен впервые имеют 4 стадию;
- 34 600 пациентов, имеющих 3 стадию опухолей наружной локализации;
- 287 789 пациентов, которые состояли на учете и умерли от ЗНО;
- 20 706 человек умерли от ЗНО, несостоящие на учете

«Качественные нововведения в России в 2013 году: заболеваемость и смертность». Пятый выпуск 3-й части. В.В. Стариков, Г.В. Петрова. Москва, 2014.




«Обезболивание при раке, второе издание», ВОЗ, Женева, 1996г.


Руководство ВОЗ «Обезболивание при раке, второе издание» на русском языке доступно на сайте: www.who.int/painrelief

**ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ ЯВЛЯЮТСЯ
ОСНОВОЙ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ
ПРИ РАКОВОЙ БОЛИ**



EAPC recommendations 2012


- WHO step II opioids Recommendation for WHO step II opioids
- WHO step III opioid of first choice Recommendation for WHO step III opioid of first choice
- Opioid titration Recommendation for opioid titration
- The role of transdermal opioids Recommendation for the use of transdermal opioids
- The role of methadone Recommendation for use of methadone
- Opioid switching Recommendation for opioid switching
- Relative opioid analgesic potencies Recommendation for relative opioid analgesic potencies
- Alternative systemic routes of opioid administration
- Opioids for breakthrough pain
- Treatment of opioid-related emesis
- Treatment of opioid-related constipation
- Use of opioids in patients with renal failure
- Role of paracetamol and NSAIDs in addition to step III opioids
- Role of adjuvant drugs for neuropathic pain (antidepressants and anticonvulsants)
- Spinal route of opioid administration



Опиоидные анальгетики для терапии сильной боли (3-я ступень лестницы ВОЗ)

Оксикодон	В дозе ≥ 20 мг является средством терапии боли 3-й ступени.
Морфин	В дозе ≥ 30-40 мг является средством терапии боли 3-й ступени.
Гидроморфон	В дозе ≥ 4 мг является средством терапии боли 3-й ступени.


EAPC recommendations 2012



Роль трансдермальных опиоидов:

ТТС фентанила	ТТС являются альтернативой оральным опиоидам, но имеют преимущества у больных, которые не могут глотать.
ТТС бупренорфина	Применяются на 3-й ступени терапии боли. Использование на 2-й ступени широко обсуждается.

EAPC recommendations 2012



EFIC Committee "European Reimbursement Policies" Task Force

Prof. Hans Kress MD, PhD, Lona Louning Christrup MSc., Ph.D.

Vilvoorde, 7 November 2012

23 молекулы опиоидных анальгетиков
59 неинвазивных лекарственных форм



**РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных**

14-15 мая 2015, Москва



Р.Р. Сарманаева

**ТТС фентанила в терапии умеренной боли
у онкологических больных**

114

**РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных**

14-15 мая 2015, Москва



Р.Р. Сарманаева

**ТТС фентанила в терапии умеренной боли
у онкологических больных**

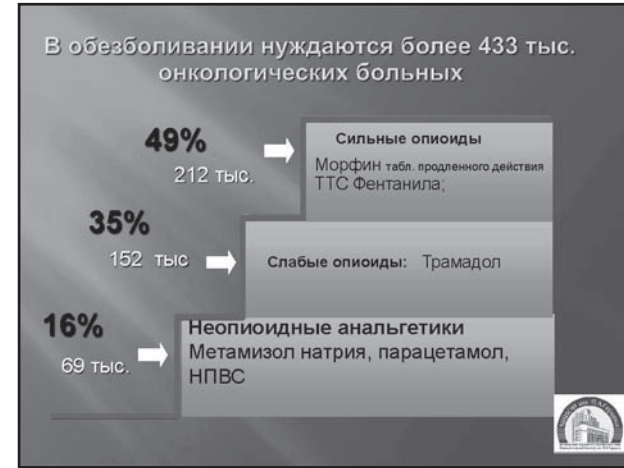
115



EFIC Committee "European Reimbursement Policies" Task Force

Prof. Hans Kress MD, PhD, Lona Loring Christrup MSc., Ph.D. Vilvoorde, 7 November 2012

- Fentanyl Base (ТТС Фентанила); Depot patch (3 days)**
 - 1. Depot tablets Once daily
 - 2. Depot powder Twice daily
 - 3. Depot capsules Twice daily
 - 4. Depot capsules Once daily
 - 5. Oral solution
- Morphine Sulphate (Морфина сульфат); 4 молекулы опиоидных анальгетиков**
 - 1. Depot tablets Twice daily
 - 2. Depot capsules Twice daily
 - 3. Depot capsules Once daily
 - 4. Oral solution
- Tramadol Hydrochloride (Трамалол гидрохлорид); 5 неинвазивные лекарственные формы:**
 - 1. МСТ (Морфин табл. ретард)
 - 2. ТТС фентанила
 - 3. Табл. Просидола
 - 4. Трамалол табл. ретард
 - 5. Трамалол капсулы



Метаболизм трамадола

СYP2D6 в печени

Анальгезия

Нет CYP2D в печени

Нет анальгез

Частота побочных эффектов:

- Часто >10%
 - Тошнота, головокружение
- Иногда 1-10%
 - Рвота, запор, потливость, сухость во рту, головная боль
- Редко <1%
 - Влияние на сердечно-сосудистую регуляцию, раздражение желудочно-кишечного тракта, отрыжка, кожные реакции
- Очень редко <0,1%
 - слабость, изменение аппетита, затуманенность зрения, нарушения мочеиспускания, побочные эффекты со стороны психики, эпилептические припадки, аллергические реакции, анафилаксия, подъем кровяного давления и брадикардия, обострение астмы, угнетение дыхания, симптомы связанной отменой препарата

- С 2011 года в МНИОИ им. П.А. Герцена применяется трансдермальная система фентанила в форме матрикса третьего поколения в дозе 12,5 мкг/ч на второй ступени обезбоживания.
- За этот период ТТС с фентанилом 12,5 мкг/ч применялся у 30 пациентов с умеренной болью.

Трамалол

Изомеры трамадола

(-) трамадол

- Более мощный ингибитор повторного захвата норадреналина

(+) трамадол

- Более мощный μ -агонист и ингибитор повторного захвата серотонина



Показания к применению ТТС с фентанилом в дозе 12,5 мкг/ч при умеренной боли:

- недостаточный анальгетический эффект при применении трамадола;
- орофациальная боль средней степени интенсивности (невозможность приема препаратов перорально);
- возникновение выраженных побочных эффектов во время лечения трамалолом, таких как тошнота и рвота (несмотря на терапию антиэметическими препаратами), а также головные боли, тахикардия, повышение АД, тремор, что требовало отмены трамадола.

Количество пациентов - 30 (из них мужчин - 12 (40%), женщин - 18 (60%));

Длительность применения - 2 - 4 недели (в среднем 2,5 недели);

Обезболивающий эффект при применении ТТС с фентанилом 12,5 мкг/ч был

- достаточный у 22 пациентов (73%) без дотации,
- недостаточный 8 пациентов (27%).

Показаниями к применению ТТС с фентанилом в дозе 12,5 мкг/ч являются:

- умеренный болевой синдром при недостаточном анальгетическом эффекте трамадола;
- плохая переносимость трамадола при умеренной боли, резко снижающая качество жизни;
- невозможность приема пероральных форм анальгетиков у пациентов с умеренной болью (при орофарингеальной локализации процесса, при ЗНО пищевода и желудка и др.).



Пациент 30 л. с диагнозом: Рак языка T4N1M0
Соп. заболевание: Анемия средней степени.


При поступлении пациент жаловался на боли в языке, усиливающиеся при приеме пищи, нарушение ночного сна.
Интенсивность боли по ШВО – 2 балла, ВАШ – 40%, ДН 4 меньше 4.

Терапия обезболивания

- 1-й день – трамадол 100 мг 2р/сут;
- 2-й день – трамадол 50 мг 3 р/сут;
- С 3-6 день – ТТС с фентанилом 12,5 мкг/ч;

Повторная госпитализация

- 1-й день – ТТС с фентанилом 12,5 мкг/ч + табл. просидола 20 мг;
- Со 2-6 день – ТТС с фентанилом 12,5 мкг/ч.




Пациент 58 л. с диагнозом: Рак гортани III стадии T3N0M0.
Соп. заболевание: ЯБЖ, ремиссия

Пациент жаловался (писал) на сильные боли в полости рта, резко усиливающиеся при разговоре и попытке приема жидкости и пищи, невозможность перорального приема пищи и жидкости, нарушениями ночного сна.
Интенсивность боли по ШВО – 2-3 балла, ВАШ – 60-70%, ДН 4 меньше 4.

ОАК от 27.02.2015:
СОЭ – 15 мм/ч
Лейкоциты – $0,8 \cdot 10^9$
Тромбоциты – $28 \cdot 10^9$
Лейкоцитарная формула: эозинофилы – 1%, сегментоядерные – 7%, лимфоциты – 81%, моноциты – 9%.

Терапия обезболивания


- С 1-6 день – ТТС с фентанилом 12,5 мкг/ч




Пациентка 83 лет с диагнозом:
Рак языка IV стадии T4N1M0.
Морфологически – высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак, G1

Сопутствующие заболевания:
ИБС (СН ФК II). Атеросклероз аорты. Кардиосклероз. Нарушение ритма сердца. Частая суправентрикулярная экстрасистолия и редкая желудочковая. НК II ст. Атеросклероз сосудов шеи, нижних конечностей. Стеноз правых и левых сонных артерий до 75–80%. Аутоиммунный тиреоидит. Катаракта левого глаза. Хирургическое лечение в 2008 г. Глаукома обоих глаз.

Дефицит веса – 6 кг (похудела за последние 3 мес).



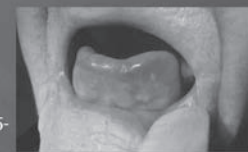
Осмотр языка при госпитализации




При поступлении пациентка жаловалась на боли ноющего характера в языке, усиливающиеся при приеме пищи, разговоре, и иррадиирующие в левое ухо и нижнюю челюсть. Интенсивность боли по ШВО – 1-2 балла, ВАШ – 25-30%, ДН 4 меньше 4.

Терапия обезболивания


- С 1-12 день – кетопрофен 100 мг 2р/сут;
- С 12-15 дни – кетопрофен 100 мг 2 р/сут + аппликации гелем с лидокаином;
- С 15-25 день – ТТС с фентанилом 12,5 мкг/ч;
- С 25-31 день – ТТС с фентанилом 25 мкг/ч;
- С 32-38 день – ТТС с фентанилом 12,5 мкг/ч.




Снимки на 2-е сутки после лечения



Результат лечения



Представленные клинические примеры демонстрируют ПРЕИМУЩЕСТВО применения ТТС фентанила в дозе 12,5 мкг/ч на второй ступени лестницы обезболивания при невозможности приема таблетированных форм трамадола, высокую эффективность и безопасность трансдермального фентанила, благодаря которому можно очень точно титровать анальгетик и широко использовать при умеренной боли даже у ослабленных пациентов и пациентов преклонного возраста с отягощенным соматическим анамнезом.



БЛАГОДАРИЮ ЗА ВНИМАНИЕ

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по поддерживающей терапии
у онкологических больных

14-15 мая 2015, Москва



Р. Р. Сарманаева

ТТС фентанила в терапии умеренной боли
у онкологических больных

118



Ежегодный симпозиум RUSSCO на конгрессе ASCO

Место проведения: Radisson Blu Aqua Hotel Chicago

Адрес: 221 N Columbus Dr, Chicago

Автобус из конгресс-центра McCormick: Route 11 - Gate 31

По окончании состоится Дружеский ужин.

rosoncweb.ru

ЧИКАГО
29 МАЯ
2015

НАЧАЛО:
17:00



3-5 июля 2015

Сочи

Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов 2015: Запад



Организатор:

Российское общество клинической онкологии | rosoncweb.ru