

*XIV Общероссийский медицинский конгресс
«Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации»
Пленарное заседание 2
«ЛЕКАРСТВЕННЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ
В ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ»*

**Возможности противоопухолевой
лекарственной терапии в
комплексе паллиативной
медицинской помощи**

*Константинова Мария Михайловна,
Москва*

Москва, 21 июня 2023

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ В РФ (Программа «ОНКОЛОГИЯ»)

**Адекватное обезболивание и купирование
тягостных симптомов и синдромов**

**Психологическая поддержка
пациента и ухаживающего за ним родственников**

**Решение социальных и юридических
вопросов**

**Первоочередное внимание: уменьшение или купирование
хронического болевого синдрома и других тягостных физических
симптомов, повышение качества жизни → Если не удастся устранить,
осуществить все другие компоненты паллиативной помощи будет
невозможно**

Хронический болевой синдром в онкологии

Подавляющее большинство пациентов с распространенной стадией развития заболевания проходят лечение амбулаторно, находясь дома (!)

Опиоидные анальгетики

- ✓ оборот затруднен
- ✓ имеют существенные побочные эффекты
- ✓ Необходим постоянный контроль и коррекция суточных доз
- ✓ Значительное снижение качества жизни пациента, близких,

Устранение
хронического болевого
синдрома +
Повышение качества
жизни Пациентов !

→ необходима разработка и внедрение в клиническую практику высокоэффективных, безопасных, хорошо переносимых лекарственных препаратов, которые можно использовать как дома - в амбулаторных (особенно!), так и в стационарных условиях

Филов Владимир Александрович, проф. , акад. РАЕН

Руководитель лаборатории, физик, биолог, токсиколог, онколог, фармаколог. В 1980-88 – директор "Библиотека АН СССР»

Основал направление количественная токсикология;
Предложил концепцию воздействия на злокачественные опухоли, создал новые препараты для онкологической практики; Автор уникального справочно-энциклопедическое изд. "Вредные вещества в окружающей среде";
"Количественная токсикология», "Фармакокинетика»



**НИИ онкологии им. проф. Н.Н.
Петрова**



Гершанович Михаил Лазаревич, проф. , акад. РАЕН

Руководитель отделения химиотерапии, терапевтического отдела; один из основоположников лекарственной терапии опухолей в СССР/России
Лауреат государственной премии РФ за разработку методов химиотерапии опухолей, автор более 600 печатных работ, монографий «Симптоматическая терапия в онкологии» и «Лекарственная терапия опухолей».

Сегидрин: Экспериментальные данные

- не обладает прямым цитотоксическим действием, но является биологически активным веществом. Токсичность невелика (LD_{50} для мышей при введении внутрь составляет 740 мг/кг).
- **Изучен в эксперименте на противоопухолевую активность:**
 - солидные (саркома 37, карцинома Эрлиха, плоскоклеточный рак кожи, саркома 180, карциносаркома Уокер) и
 - асцитные (саркома 37, карцинома Эрлиха, гепатома Зайдела, лимфолейкоз NK/Ly) варианты аллогенных опухолей

Эффект торможения роста опухоли получен на: карциносаркоме Уокер, саркоме 37, лимфолейкозе NK/Ly (50-55%), **гепатоме** Зайдела (85%).

Эффективность и безопасность гидразина сульфат (Сегидрин®)

Оценена в клинических исследованиях проведенных в 9 центрах:

5—и онкологических и 4-х нейрохирургических клиниках:

- ✓ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, (СПб)
- ✓ Московский Институт онкологии им. П. А. Герцена (Москва)
- ✓ Институт радиологии и онкологии (Вильнюс)
- ✓ Ростовский НИИ онкологии, (Ростов-на-Дону)
- ✓ Киевский Институт проблем онкологии им. Р.Е. Кавецкого (Киев)
- ✓ НИИ экспериментальной медицины, СПб (нейрохирургическое отделение)
- ✓ Нейрохирургический институт им.Поленова, СПб
- ✓ Мариинская больница, СПб (нейрохирургическое отделение)

Показана высокая эффективность и безопасность препарата по данным исследований, сформировано досье → рассмотрено экспертами → основание регистрации препарата для использования в онкологической практике

Клиническое изучение сегидрина 2 фаза (проведено в 5 клиниках).

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- Распространенные формы солидных опухолей, рецидивы, отдаленные метастазы,
 - Генерализованные формы злокачественных лимфом
 - рецидивы десмоидов, не подлежащие хирургическому лечению
- Интервал после завершения предшествующего лечения ≥ 2 -х месяцев
- Подавляющее большинство пациентов ранее получали противоопухолевую терапию (хирургическое, лекарственное, лучевую терапию) возможности которого к моменту назначения сегидрина были исчерпаны.
- Повторные курсы терапии сегидрином назначали при достижении объективного ответа (обычно их число составляло 23, в отдельных случаях - 10, 20, 40 (при нейробластоме).
 - при затруднении при приеме таблеток ([раке пищевода](#), гортани, глотки) сегидрин назначали в виде 0,4% раствора, дозируя его по объему (1 таблетка эквивалентна 15 мл).
 - Одновременно с сегидрином запрещался прием алкоголя и барбитуратов и ограничивалось употребление сыра.

В.А. Филов и др., 1990.

Клиническое изучение сегидрина 2 фаза (проведено в 5 клиниках)

Объективный эффект оценивали по балльной системе:

- **3** - регресс очагов > 50% длительностью эффекта не менее 1,5 мес;
- **2** - регресс очагов на 25% - 50% длительностью не менее чем на 1 мес;
- **1** - уменьшение очагов < 25% и/или стабилизация процесса;
- **0** - отсутствие эффекта.

Оценку эффекта терапии проводили **по окончании курса лечения.**

Симптоматическое действие оценивали как: **выраженное, умеренное и отсутствие.**

- снижение лихорадки (иногда до полной нормализации температуры), уменьшении или исчезновении кровохарканья, уменьшении дыхательной недостаточности и часто отеков,
- нормализации лабораторных показателей;
- сюда же относили значительное улучшение общего самочувствия, появление аппетита, уменьшение/купирование слабости, снижение/купирование болевого синдрома/с или без отказа от наркотиков

Кооперативные результаты клинического изучения

740 больных ЗНО различных локализаций.

- ❖ Регресс опухолей более чем на 50% с продолжительностью эффекта более 1,5 месяцев **6 наблюдений**
(рак легкого, нейробластома - 1, лимфогранулематоз - 1, фибросаркома забрюшинного пространства - 1, рецидив десмоида передней брюшной стенки - 2).
- ❖ В группе с оценкой 2 и 3 - **25 (4,2%) наблюдений**
- ❖ Стабилизация процесса с уменьшением размеров опухолей - **263 (35,5%)**

Чаще всего эффект наблюдали при лимфогранулематозе, раке [молочной железы](#), раке легких, толстой, сигмовидной и прямой кишки и, что особенно интересно, при почечноклеточном раке (у 5 / 9), раке шейки матки (у 8 / 22 больных), раке тела матки (у 7 / 9 больных), генерализованной меланоме кожи (у 12 / 31 больного).

Отсутствие эффекта констатировано у 446 больных (60,3%). Оценивая эти результаты, следует подчеркнуть, что речь идет о больных, практически находившихся в терминальной фазе заболевания.

Обезболивающее действие гидразина сульфата (Сегидрин®)

Механизм:

- ✓ обладает **психотропной активностью** за счет свойства препарата, схожих с антидепрессантами - ингибиторам моноаминооксидазы (МАО);
- ✓ **препятствует разрушению серотонина** (активирует серотонин-эргическую систему) **и адреналина** (активирует адренергическую систему)
→ **при воздействии болевого раздражителя** (под влиянием адренергических механизмов) **наступает обезболивающий эффект**

В комплексной паллиативной терапии Сегидрина® позволяет уменьшить/устранить болевой синдром, вплоть до отказа от наркотических анальгетиков, или снизить их суточные дозы без снижения эффективности → повысить качество жизни пациента, уменьшить количество визитов/обращений к врачу пациента и/или родственников для оформления рецептов на наркотические анальгетики

«Опыт применения лекарственного препарата Сегидрин® у онкологических пациентов, получающих опиоидные анальгетики»

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России);
ГБУЗ Ставропольского края «Кочубеевская районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБУЗ СК «Кочубеевская районная больница» Минздрава России)*

Цель НИР: Изучить влияние многократного применения ЛП Сегидрин® на качество жизни, выраженность болевого синдрома и потребность в опиоидных анальгетиках онкологических пациентов, получающих паллиативную помощь

n = 60 пациентов: 57 - полностью завершили программу исследования; 3- завершили участие в исследовании по собственному желанию (прогрессирование заболевания, невозможность приема препарата с переход на парентеральные формы обезболивающих средств).

Сроки: 02.02.2017 - 30.11.2017

На дату завершения исследования все получавшие Сегидрин® пациенты живы.

- ✓ в 51,7%наблюдений - снижена доза опиоидного препарата (Трамадол)
- ✓ в 25% - вдвое уменьшена частота приема трамадола
- ✓ в 12% - прием трамадола полностью прекращен

Особенность! выраженный субъективный эффект Сегидрин®, что мотивировало пациентов продолжать прием препарата вне рамок исследования , а врачей - использовать препарат в повседневной клинической практике

ПАЛЛИАТИВНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ (1)

Центр паллиативной помощи ГБУЗСК «Ставропольский краевой клинический диспансер» г. Ставрополь

Наблюдательное клиническое исследование

Оценка эффективности **Сегидрин®** при оказании ПМП онкологическим пациентам: оценка возможности *снижения интенсивности болевого синдрома и улучшения общего самочувствия пациентов*

N=63, ЗНО различной локализации (без выборки по заболеванию), **ранее не получавшие специальной терапии (ХТ, ГТ, лучевой терапии) в связи с ее неэффективностью (при определенном типе ЗНО) и/или противопоказаниями к ее проведению:**

1-я группа (n=31): паллиативная терапия + **Сегидрин®**

2-я группа (n=32): только паллиативная терапия (группа контроля)

Длительность исследования: 3 месяца

Результаты (1). **Сегидрин® эффективен в 85% наблюдений:**

- ✓ Снижение болевого синдрома до градации «слабая боль» по шкале оценки боли
- ✓ Отмена трамадола
- ✓ Уменьшение тягостных симптомов на 38,4% - улучшение аппетита, повышение физической активности, нормализация сна, повышение самооценки,

ПАЛЛИАТИВНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ (2)

Центр паллиативной помощи ГБУЗСК «Ставропольский краевой клинический диспансер» г. Ставрополь

Результаты исследования (2):

- ✓ Корреляция между применением **Сегидрин®** и **снижением доз анальгетиков**, уменьшение потребности в адъювантных и симптоматических средствах → **снижение уровня вынужденной полипрагмазии**
- ✓ При терапии **Сегидрин®**, пациенты **редко нуждаются в назначении сильных опиоидов**
- ✓ Снижение выраженности интоксикации
→ **Улучшение качества жизни пациентов в ряде случаев позволяет провести специальное лечение, которое ранее было противопоказано**

Сегидрин® в комплексной паллиативной медицинской помощи улучшает:

- ✓ **качество жизни**
- ✓ **Физическое и психологическое состояние пациента**
- ✓ **облегчает уход за пациентом родственникам и медицинскому персоналу**

ПАЛЛИАТИВНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ (1).

Хоспис при СПб ГУЗ «Городская больница №20», (Санкт-Петербург)

«Опыт клинического применения Сегидрина у онкологических пациентов поздних стадий в условиях хосписа»

N=156 пациентов в возрасте 36 - 82 лет

- ✓ **распространенные и метастатические формы ЗНО, подлежащие только симптоматической терапии.**
- ✓ **Большинство ранее получали специальное лечение** (хирургическое, лучевую терапию, химиотерапию, гормональнотерапию), возможности которого к моменту включения в исследование терапии и исчерпаны.
- ✓ **Сегидрин® 60мг (1 табл) х 3 раза в сутки**, курс – 100 таблеток. Интервал между курсами: 1 – 2 недели. **Всего от 3 до 8 курсов**
- ✓ **Терапия в стационаре и на дому.**
- ✓ **Длительность наблюдения:** от 3х мес до 1 года

ПАЛЛИАТИВНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ (2).

Хоспис при СПб ГУЗ «Городская больница №20», (Санкт-Петербург)

«Опыт клинического применения Сегидрина у онкологических пациентов поздних стадий в условиях хосписа»,

Результаты исследования

В 20,5% наблюдений - Стабилизация заболевания

В 64,5% - Симптоматический эффект:

↓

уменьшение / купирование болевого синдрома, снижение лихорадки, уменьшение дыхательной недостаточности, уменьшение/ исчезновение кровохарканья, отеков, улучшение общего самочувствия, аппетита, уменьшение слабости, увеличение двигательной активности.

↓

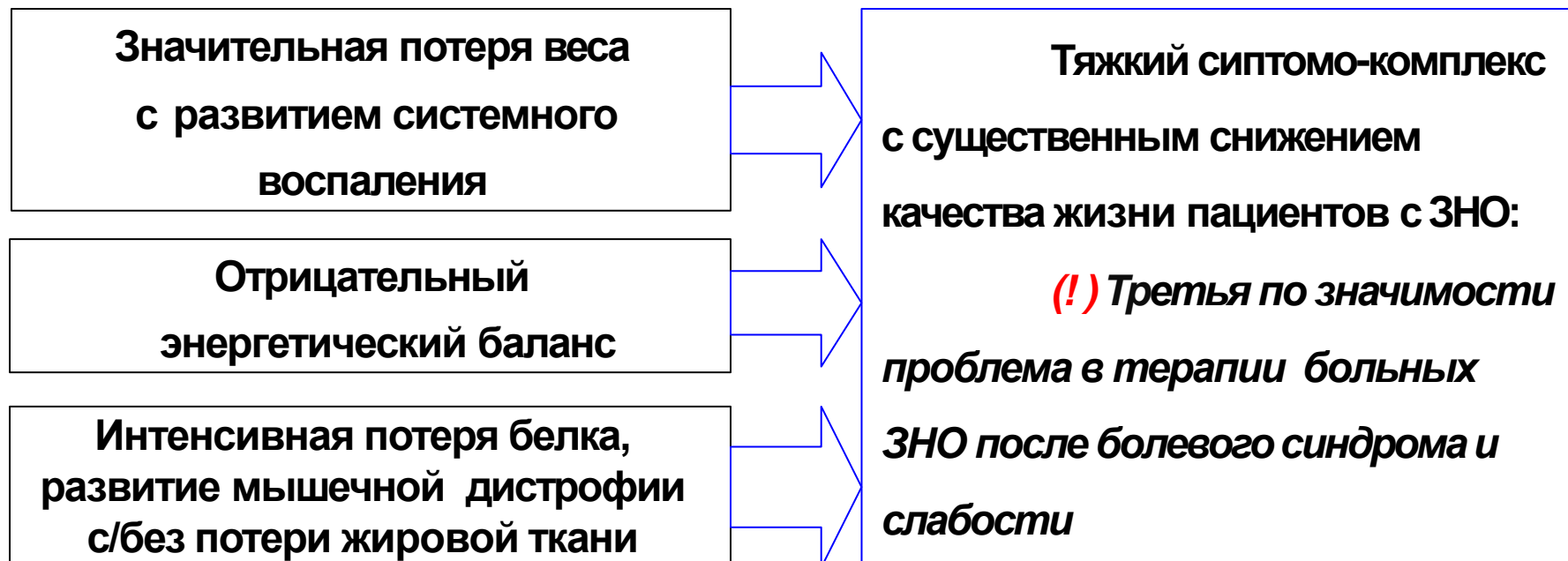
Характерно психотропное действие: улучшение настроения пациента, снижение критической оценки своего состояния, вплоть до эйфории.

Побочных эффектов не зарегистрировано

↓

Сегидрин® эффективен у пациентов со злокачественными опухолями поздних стадий, улучшает качество жизни пациентов, целесообразен к применению, как в стационарных условиях Хосписа, так и при лечении на дому

Синдром анорексии – кахексии: **сложный метаболический синдром у пациентов с ЗНО** **связанный с основным заболеванием**



Развивается у большинства пациентов с ЗНО,

(!) Является непосредственной причиной смерти в 22%

**Серьезное осложнение: коррелирует с плохим ответом на химиотерапию и
снижением выживаемости**

Коррекция синдрома анорексии - кахексии

наиболее эффективна стратегия выбора лекарственных препаратов, которые снизят активность катаболизма белка, резистентность к инсулину и процессы влияющие на потерю веса и аппетита у пациента

Сегидрин® активно влияет на метаболические нарушения, вызываемые опухолью, при этом исследователями отмечены следующие эффекты:

- ✓ блокирование выделения кахектина либо его действия, утилизации энергии
- ✓ влияние на активность липогенных энзимов, снижающих уровень жирных кислот в крови за счет превращения их в жир в апудоцитах
- ✓ влияние прямое, или через медиатор, на аппетит: повышение объема принимаемой пищи, вторичное увеличение массы тела
- ✓ увеличение общего белка в плазме крови
- ✓ влияние на глюконеогенез

Сегидрин включен в список лекарственных препаратов для лечения САКОБ и в методическое руководство «Коррекция синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных», разработанное Ассоциацией онкологов России

Сегидрин®: Коррекция синдрома анорексии-кахексии.

- ✓ за счет торможения митотической активности клетки, подавления глюконеогенеза, моноаминоксидазной активности (МАО) и других ферментных процессов в клетке опухоли - стимулирует выработку серотонина и адреналина здоровыми клетками и тканями, что **приводит к улучшению аппетита и увеличению мышечной массы тела пациента**
- ✓ **воздействует на клетки опухоли**, нарушает ферментную активность, за счет чего снижается выделение продуктов ее жизнедеятельности и, как следствие, **токсическое воздействие на организм пациента** нормализует энергетические процессы в здоровой клетке, **способствует увеличению массы тела за счет стабилизации / улучшения белково-углеводного обмена**

Назначение Сегидрин® на ранней стадии прекахексии, развивающейся в результате осложнений противоопухолевой терапии или на фоне прогрессирования опухолевого процесса, помогает предотвратить переход к необратимым стадиям кахексии, рефрактерной кахексии и продлить жизнь пациента, существенно улучшив ее качество.

Сегидрин®: преимущества



- ✓ Обладает противоопухолевой активностью
- ✓ Нет миелодепрессивного действия/других нежелательных эффектов, характерных для цитостатиков
- ✓ Уменьшает болевой синдром вплоть до полного отказа от наркотических анальгетиков
- ✓ Не влияет на основные жизненные показатели
- ✓ Вероятность возникновения побочных эффектов сведена к минимуму:
- ✓ рекомендован для амбулаторного и стационарного лечения, не требует индивидуального подбора и коррекции дозы
- ✓ *Оказывает выраженное симптоматическое действие (улучшение аппетита, повышение двигательной активности, снижение и полное устранение явлений дыхательной недостаточности, повышает эффективность ХТ, паллиативной терапии)*

✓ **Широко используется в клинической практике с 1994 года**

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*

Сегидрин® 60 мг (1 таблетка) x 3 раза в день, внутрь, за 1 - 2 часа до или через 1 - 2 часа после еды или приема других препаратов.

Курс лечения – 100 таблеток (2 упаковки*). Продолжительность курса 40 дней. Интервал между курсами не менее 14 дней. Число курсов не ограничено, но интервалы между ними увеличивают на 1-2 недели

Рекомендуется начинать прием препарата по ступенчатой схеме:

- 1-й день — 60 мг/сут, 2-й день — 60 мг x 2 раза в сутки, с 3-го дня - 60 мг x 3 раза в сутки.

****В случае индивидуальной неудовлетворительной переносимости:** суточную дозу снижают до 2 табл/сут. *Дозу на курс лечения не меняют*

Ввиду отсутствия миелотоксичности Сегидрин® можно применять при цитопении индуцированной цитостатиками и/или лучевой терапией

**Возможность повысить качество жизни пациентов, получающих
паллиативную терапию**

Что дает терапия Сегидрин® пациентам злокачественными новообразованиями ?

Решение наиболее важных задач паллиативной помощи !

ОБЕЗБОЛИВАНИЕ

- ✓ Уменьшение или устранение хронического болевого синдрома вплоть до отказа от наркотиков

СОХРАНЕНИЕ ПОЛНОЦЕННОГО РЕЖИМА ПИТАНИЯ

- ✓ Улучшение аппетита
- ✓ Увеличение объема принимаемой пищи
- ✓ Вторичное увеличение массы тела

УМЕНЬШЕНИЕ ТЯГОСТНЫХ СИМПТОМОВ:

- ✓ Слабости, явлений дыхательной недостаточности, кашля, лихорадки
- ✓ Повышение двигательной активности
- ✓ Нормализация сна

УЛУЧШЕНИЕ САМООЦЕНКИ

- ✓ Улучшение настроения
- ✓ Повышение социальной активности
- ✓ Снижение критической оценки своего состояния

Оригинальный лекарственный препарат ГИДРАЗИНА СУЛЬФАТ (СЕГИДРИН®)

- ❖ Разработан в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова
- ❖ Аналогов в мире нет
- ❖ **Полный цикл производства осуществляется на территории России**
- ❖ Широко применяется в клинической практике **с 1994 года.**

- ✓ Обладает обезболивающим эффектом
- ✓ Не требует индивидуального подбора и коррекции дозы
 - ✓ Улучшает качество жизни пациента
- ✓ Безопасен, удобен для проведения лечения как в амбулаторных, так и стационарных условиях
- ✓ Усиливает действие ряда цитостатиков

Сегидрин включен в список лекарственных препаратов для лечения синдрома анорексии – кахексии у пациентов с злокачественными новообразованиями **

** А.В.Снеговой, И.Б.Кононенко, В.Б.Ларионова, А.И.Салтанов, В.Ю.Сельчук «Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных», ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им.Н.Н. Блохина» // Клиническая онкогематология, №8(2), 2015, с. 185-190