



© Ю.А. Агафонова^{1,2}, А.В. Снеговой^{2,3}, В.В. Омеляновский^{1,4,5,6},
Т.С. Вахрушева¹, О.П. Гребенникова², В.Ю. Сельчук²

Обзор исследований и ключевых рекомендаций по безопасному применению пероральных противоопухолевых препаратов

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация

© Julia A. Agafonova^{1,2}, Anton V. Snegovoy^{2,3}, Vitaly V. Omelyanovskiy^{1,4,5}, Tatiana S. Vakhrusheva¹,
Olga P. Grebennikova², Vladimir Yu. Selchuk²

Review of Research and Key Recommendations for the Safe Use of Oral Anticancer Drugs

¹Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁵Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁶N.A. Semashko National Research Institute of Public Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Международным профессиональным сообществом созданы специализированные программы менеджмента, рекомендации и инструкции, разработанные для медицинских работников и пациентов, принимающих пероральные формы противоопухолевых лекарственных препаратов (ПОЛП). Однако в русскоязычном сегменте исследований и научной литературы имеется ограниченное количество фрагментарных данных по безопасной практике применения пероральных ПОЛП.

Цель. Обозначить ключевые аспекты безопасности терапии пероральными ПОЛП, а также привести перечень рекомендаций по безопасному применению, предназначенных для использования как пациентами, так и медицинскими работниками. Авторы рекомендуют к использованию структурированные рекомендации The MASCC Oral Agent Teaching Tool (MOATT) ассоциации Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) и адаптированные для самостоятельного применения пациентом рекомендации «Oral Chemotherapy Education» ассоциации The National Community Oncology Dispensing Association (NCODA). Авторами данной статьи осуществлен перевод и адаптация рекомендаций MASCC, которые доступны

Introduction. The international professional community has developed specific management programs and guidelines for healthcare professionals and patients taking oral anticancer drugs (OACDs). However, there is limited and fragmentary data on the safe use of OACDs in the research and scientific literature published in Russian.

Aim. To outline the key safety aspects of OACD therapy and provide a list of safe use guidelines for both patients and healthcare providers. The authors recommend the use of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) MASCC Oral Agent Teaching Tool (MOATT) structured guidelines and the National Community Oncology Dispensing Association (NCODA) Oral Chemotherapy Education guidelines adapted for patient self-administration. The authors of this article have translated and adapted the MOATT. The translation is available on the official MASCC website in Russian for practical application and further research.

на официальном сайте ассоциации на русском языке для практического применения и проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты; пероральные препараты; пероральная терапия; безопасность; безопасное применение; рекомендации

Для цитирования: Агафонова Ю.А., Снеговой А.В., Омеляновский В.В., Вахрушева Т.С., Гребенникова О.П., Сельчук В.Ю. Обзор исследований и ключевых рекомендаций по безопасному применению пероральных противоопухолевых препаратов. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 614-621.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-614-621

✉ Контакты: Агафонова Юлия Андреевна, agafonova@rosmedex.ru

Введение

В связи с тем, что количество пероральных противоопухолевых препаратов ежегодно увеличивается, в мировой практике ожидаемо произошел переход от стационарного лечения к самостоятельному лечению пациентов амбулаторно («на дому») [1–3]. При этом вопрос совершенствования организации медицинской помощи онкологическим пациентам, получающим пероральные противоопухолевые лекарственные препараты (ПОЛП), сохранил свою актуальность, т. к. однозначным является потребность в сохранении такого же уровня безопасности пациентов, как и во время стационарного лечения. Для этого созданы специализированные руководства, посвященные безопасному использованию пероральных препаратов, в т. ч. и для амбулаторного применения. Проводятся международные исследования по внедрению консультативных центров [4], специализированных центров пероральной терапии [5, 6], программ дистанционного мониторинга, координирования и навигации процесса лечения пациента [7, 8]. Результаты исследований используются в создании и совершенствовании технологий медицинской поддержки для безопасного проведения пероральной противоопухолевой терапии.

Аспекты безопасности условно можно разделить на аспекты процесса оказания лекарственной помощи до этапа применения и контроля результата применения ЛП (этапы назначения лекарственного препарата (ЛП), предоставления или приобретения) и аспекты непосредственно при применении ПОЛП пациентом [9–14]. К. Sivakumaran и соавт. [9] определяют ключевые компоненты программы менеджмента безопасности на протяжении всего процесса лекарственной помощи пероральными формами ПОЛП, включающие структуру, процесс и результаты помощи:

1. Структура: этапы закупки, доставки и поставки лекарственных средств; информационные технологии; возможность для пациента иметь определенный контактный номер/почту на случай возникновения чрезвычайных вопросов и ситуаций.

Keywords: anticancer drugs; anticancer medications; oral drugs; oral therapy; safety; safe use; guidelines

For Citation: Julia A. Agafonova, Anton V. Snegovoy, Vitaly V. Omelyanovskiy, Tatiana S. Vakhrusheva, Olga P. Grebennikova, Vladimir Yu. Selchuk. Review of research and key recommendations for the safe use of oral anticancer drugs. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 614-621. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-614-621

2. Процесс: систематическое и целенаправленное обучение; оценка факторов риска; консультации пациента медицинским работником.

3. Результаты: динамическое наблюдение; мониторинг приверженности лечению; мониторинг нежелательных явлений и токсичности; снижение затрат на уровне пациента и системы.

Аспекты безопасности непосредственно на этапе применения перорального ПОЛП обозначены в статье К. Schlichtig и соавт. [10] и включают информирование пациента:

- о взаимодействии пищевых продуктов и лекарственных средств;

- о потенциальных межлекарственных взаимодействиях;

- о возможных побочных эффектах и их профилактике и лечению;

- о необходимости соблюдения приверженности лечению;

- об аспектах хранения и обращения с препаратом.

В международной литературе присутствуют не только специализированные программы менеджмента лекарственной помощи и рекомендации, разработанные для информирования медицинских работников, но и инструкции по безопасному применению терапии для пациентов. Фрагментарные данные о безопасности применения пероральных форм ПОЛП в русскоязычном сегменте исследований не содержат структурированные и конкретные инструкции.

По этой причине целью статьи являлось обобщение ключевых аспектов безопасности терапии пероральными ПОЛП на основе наиболее достоверных и современных данных, а также обзор рекомендаций, предназначенных для использования как пациентами, так и медицинскими работниками.

Общие рекомендации о режиме приема препарата

По данным Ассоциации гематологических/онкологических аптек (Hematology/Oncology Pharmacy Association, НОРА), менеджмент пероральной терапии ПОЛП включает следующие

основные этапы: обучение, назначение, дозирование и распределение препарата, мониторинг и последующее наблюдение за пациентом [13]. Авторы сообщают, что обучение пациента перед применением пероральных ПОЛП должно охватывать: общую информацию о диагнозе; цели лечения, продолжительности лечения, графике приема препаратов, взаимодействии лекарств и продуктов питания, побочных эффектах, включая часто встречающиеся и редкие побочные эффекты, возможности влияния перорального препарата на половую жизнь и фертильность, а также информацию о стратегиях самоконтроля; о том, когда следует обращаться за плановой или внеплановой неотложной помощью; о безопасном обращении и утилизации лекарств; о планах последующего наблюдения [13].

Таким образом, процесс обучения применению пероральных форм препаратов охватывает разные аспекты безопасности, одним из которых являются рекомендации о режиме приема препарата. Рекомендации о режиме приема препарата включают как основные данные, изложенные в инструкции по применению препарата, так и индивидуальные рекомендации. К основным рекомендациям относятся, например, информирование о времени приема препарата, данные о потенциальном изменении биодоступности в зависимости от различных факторов, в частности, приема пищи. Индивидуальные рекомендации должны основываться на информации о сопутствующих заболеваниях пациента, назначенных препаратах, которые пациент принимает в связи с коморбидностью и злокачественным новообразованием (ЗНО), а также уровне комплаентности, приверженности и показателе непрерывности лечения.

Информирование о взаимодействии пищевых продуктов и лекарственных средств

Для предотвращения нежелательного взаимодействия между пищей и лекарствами, пациентам следует рекомендовать строго соблюдать время приема препаратов, кратность применения, а также информировать о необходимости соблюдения интервалов между приемом пищи и лекарствами.

Учитывая, что большинство пероральных противоопухолевых препаратов, в частности таргетные ПОЛП, являются липофильными, для них характерен высокий уровень взаимодействия с пищевыми продуктами и уровнем pH [15]. Поэтому совместный прием препаратов, которые рекомендуется принимать натощак, с пищей или непосредственно после нее, может как снизить их всасывание (афатиниб, дабрафениб),

так и повысить (абиратерон, нилотиниб). Вместе с тем важен учет пищевых привычек пациента и состав принимаемой пищи, т. к. они могут влиять на биодоступность препарата, следовательно, и на эффективность. Классический пример — биодоступность лапатиниба (1500 мг) с высококалорийной пищей увеличивается в среднем на 325 % (в 4,25 раза), по сравнению с приемом натощак [10, 16].

Кроме того, на эффективность лекарственного вещества может влиять и одновременное употребление различных напитков (например, цитрусовые соки, в частности грейпфрутовый, красное вино, соевое молоко). Такое взаимодействие приводит к экспрессии кишечных ферментов (например, CYP3A, CYP1A, CYP1B), что способствует повышению концентрации активного вещества в системном кровотоке, увеличивает частоту и интенсивность побочных реакций. В связи с вышесказанным стоит обратить внимание пациента на то, что все лекарственные препараты следует запивать исключительно водой [17, 18].

Информирование о потенциальных лекарственных взаимодействиях

Пациенты со злокачественными новообразованиями регулярно принимают в среднем около пяти различных препаратов, помимо противоопухолевых средств. Сопутствующие препараты могут ингибировать или индуцировать метаболизм пероральных противоопухолевых препаратов. Таким образом, формируется межлекарственное взаимодействие — эффект, при котором одно лекарственное средство усиливает или ослабляет эффект другого (т. е. фармакодинамическое взаимодействие) или влияет на абсорбцию, распределение, метаболизм или выведение другого лекарственного средства (т. е. фармакокинетическое взаимодействие) [19].

Большинство межлекарственных и иных взаимодействий связаны с тем, что около 70 % пероральных ПОЛП метаболизируются преимущественно через фермент цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Основные ингибиторы и индукторы цитохрома P450 перечислены в табл. 1 [18].

Стоит особо отметить, что межлекарственные взаимодействия встречаются с относительно высокой частотой и могут быть связаны с применением препаратов, которые общепринято назначаются пациентам с ЗНО, например, ингибиторами протонной помпы (омепразол, пантопразол и др). Так, в многоцентровом перекрестном исследовании серьезные межлекарственные взаимодействия были выявлены в 87,5 % всех случаев применения пероральных ПОЛП. При этом наиболее часто серьезные межлекарственные

Таблица 1. Основные ингибиторы и индукторы цитохрома P450 [18]
Table 1. Major cytochrome P450 inhibitors and inducers [18]

Ингибиторы фермента	Индукторы фермента
Кларитромицин, эритромицин, рокситромицин	Карбамазепин, окскарбазепин
Итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол, позаконазол, изавуконазол	Фенитоин
Амидарон, дилтиазем, верапамил	Рифампицин, рифабутин
Антиретровирусные препараты класса ингибиторов протеазы	Зверобой
Вальпроевая кислота	Фенобарбитал, примидон
Апрепитант, фосапрепитант	Дексаметазон
Омепразол, эзомепразол	Энзалутамид, дабрафениб, вемурафениб
Ципрофлоксацин	Табак
Флуоксетин, пароксетин	-
Циклофосфамид, ифосфамид	
Иделалисиб, иматиниб, ибрутиниб	
Дазатиниб, мидостаурин	
Рибоциклиб, палбоциклиб	
Грейпфрутовый сок	

взаимодействия были ассоциированы именно с ингибиторами протонной помпы (47 %). Также наиболее часто взаимодействия были связаны с применением дексаметазона (39 %) и фторхинолонов (10 %). В данном исследовании количество препаратов на одного пациента составило семь наименований [20].

Актуальные данные также были получены в исследовании взаимодействия между пероральными ПОЛП и лекарственными растениями, а также препаратами на их основе. Большинство пациентов (81 %) принимали полимедикаментозную терапию, и 55 % использовали растительные препараты. У 263 (89,4 %) пациентов было выявлено межлекарственное взаимодействие, у 68 (23,1 %) — взаимодействие с растительными препаратами, у 64 (21,7 %) — оба варианта взаимодействий. Авторы не только отслеживали потенциальные межлекарственные взаимодействия, но и сравнивали данные реальной клинической практики с базами данных (Thériaque, Drugs.com, Hédrine, and Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) database). Авторы обнаружили несоответствия между информацией о межлекарственных и иных взаимодействиях с базами данных, что подчеркивает важность обязательного обращения именно к инструкции по применению лекарственного препарата [21].

Необходимо отметить, что в исследовании B.G. Rogala и соавт. также не было обнаружено ни одной базы данных о взаимодействии лекарственных средств со 100 % положительной прогностической чувствительностью или специфичностью для оценки взаимодействия лекар-

ственных средств с пероральными противоопухолевыми препаратами. Таким образом, данная информация в корректном и точном виде может быть получена только из инструкции по применению каждого из препаратов с потенциальным межлекарственным взаимодействием [22].

Интересным подходом является исследование как негативных, так и положительных аспектов возможных межлекарственных взаимодействий, а также влияния пищевых продуктов на биодоступность пероральных препаратов. Например, выделяют логистические, экономические, фармакодинамические и фармакокинетические возможные преимущества [23]. Такой подход вероятно открывает новый потенциал для совершенствования лечения пациентов с ЗНО, но на практике требует тщательного контроля и дополнительных исследований [23–25].

В то же время обратная стратегия депрескрайбинга позволяет снизить вероятность возможных межлекарственных взаимодействий. Поэтому онкологам необходимо критически подходить к вопросу назначения дополнительных препаратов у онкологических, в особенности коморбидных, пациентов и использовать в работе инструменты оценки целесообразности назначения и применения препарата [26], специализированные калькуляторы (Medication Appropriateness Index, MAI) и рекомендации [27].

Информирование о возможных побочных эффектах, их профилактике и лечению

В сравнении с персонифицированной терапией, персонализированная терапия, а в большинстве случаев, это пероральные таргетные препараты, обладают меньшей токсичностью и лучшей переносимостью [28]. Несмотря на это, спектр их побочных эффектов также может быть связан именно с селективным, таргетным воздействием на мишени, находящихся в нормальных клетках и тканях [10].

Согласно литературным данным, частота возникновения нежелательных реакций при применении противоопухолевых пероральных препаратов может значительно варьировать. Так, в ретроспективном исследовании R. Du и соавт. с включением 645 пациентов, получавших таргетную терапию по поводу различных ЗНО у 61,0 % (n = 296) наблюдалось развитие нежелательных реакций [29]. В ретроспективном исследовании K. Kawasumi и соавт. у 1 832 пациентов, 1 140 (62,2 %) из которых получали химиотерапевтические препараты и 692 (37,8 %) таргетную терапию, серьезные нежелательные реакции были выявлены в 2,8 % случаев, из которых 32 случая были связаны с применением химиопрепаратов, а 20 — таргетных препаратов

[30]. С другой стороны, такой побочный эффект терапии, как астения, не связан с механизмом действия препарата, и характерен примерно для 80 % пероральных форм ПОЛП, что характеризует его как самый часто встречающийся побочный эффект [10].

Следует также учитывать, что возникновение побочных эффектов (в зависимости от препарата, типа и тяжести клинической картины) может потребовать прерывания лечения до исчезновения симптомов и/или, возможно, снижения дозы. Прекращение лечения может быть необходимо, при возникновении побочных эффектов тяжелой степени тяжести или их повторном возникновении, несмотря на снижение дозы [10]. В обзоре R. Lasala и соавт. проанализировано 74 исследования (pivotal trials IIb фазы), по оценке эффективности и безопасности пероральных таргетных препаратов для лечения солидных опухолей, одобренных Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, ЕМА) по состоянию на 31 июля 2018 г. Снижение дозы потребовалось у 4 475 из 13 856 пациентов (32 %), приостановка терапии понадобилась у 4730 из 10814 пациентов (44%) [31].

Обсуждение аспектов хранения и обращения с препаратом

Важным фактором безопасности применения пероральных форм ПОЛП являются аспекты хранения и обращения с препаратом. Несмотря на наличие рекомендаций и исследований по данной теме, перечни рекомендаций либо не включают все аспекты безопасного применения, либо не структурированы, либо не специализированы для изучения пациентом и лицами, осуществляющими уход или непосредственно проведение амбулаторной терапии, что в последующем отражается в практике применения перорального препарата. С другой стороны, данному ключевому аспекту уделяется недостаточно внимания со стороны медицинского персонала.

Так, по данным А.А. Algethami в исследуемой когорте пациентов (n = 201) 34 % сообщили, что не были проинформированы относительно аспектов безопасного применения пероральных ПОЛП. 39 % сообщили, что получили информацию об аспектах безопасного применения от врача, 25 % — от фармацевта, а 2 % — из иных источников. Кроме того, 88 % исследуемых никогда не надевали перчатки во время применения противоопухолевого препарата, только 24 % всегда соблюдали гигиеническую обработку рук (42,8 % никогда не обрабатывали руки при применении пероральных ПОЛП). Также 4 % пациентов делили и измельчали таблетки или открывали капсулы препаратов [34].

В работе М.М. Hassan и соавт., включившей данные о 257 пациентах, продемонстрированы сходные данные. Так, большинство пациентов (52 %; 133/257) не обрабатывали руки при применении пероральных ПОЛП. Более половины исследуемых также использовали ненадлежащие процедуры обращения с пероральными препаратами [35].

В обзоре С. Huff изучены методы безопасного обращения с пероральными ПОЛП в амбулаторных условиях. Автор отмечает по результатам обзора публикаций, что обеспечению информацией по безопасному применению пероральных ПОЛП уделяется минимальное внимание. Несмотря на подробное указание многих аспектов безопасности непосредственно в инструкции по применению к используемому препарату, пациентам недостаточно данной информации. Требуется более структурированная и тезисная форма инструкции, в которой пациент мог бы доступно узнать о ключевых моментах безопасного лечения в амбулаторных условиях [36].

Рекомендации при применении пероральных противоопухолевых препаратов

Существует несколько специализированных рекомендаций и руководств для пациентов, получающих терапию пероральными противоопухолевыми препаратами, а также для медицинских работников, обучающих пациентов и мониторирующих процесс лечения. Однако в научных публикациях на русском языке информации на эту тему крайне мало. В табл. 2 приведен список ключевых рекомендаций, руководств и исследований по безопасному и рациональному применению пероральной противоопухолевой терапии как для пациентов, так и для медицинских работников.

Также отдельными учреждениями разработаны обучающие материалы для пациентов, принимающих пероральную терапию, например: рекомендации Dana-Farber Cancer Institute [45], Memorial Sloan Kettering Cancer Center [46], MD Anderson Cancer Center [47]. Однако данные рекомендации не являются стандартизованными, и информация в них может противоречить иным рекомендациям.

Проанализировав представленные рекомендации авторам представляется наиболее целесообразным использовать в практической деятельности структурированные рекомендации MASCC Oral Agent Teaching Tool (МОАТТ) и адаптированные для самостоятельного применения пациентом рекомендации «Oral Chemotherapy Education» общества NCODA (табл. 2).

Авторами статьи осуществлен перевод и адаптация рекомендаций МОАТТ. Для перевода

Таблица 2. Ключевые руководства, рекомендации и исследования по безопасному применению пероральных противоопухолевых препаратов

Table 2. Key guidelines, recommendations and studies on the safe use of oral anticancer drugs

Название рекомендаций	Разработчик	На кого ориентированы рекомендации	Год выпуска / актуальная версия	Ссылка
MASCC Oral Agent Teaching Tool (MOATT)	Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)	Для медицинских работников и пациентов	2021 MOATT V1.2	[37]
Oral Chemotherapy Education, OCE	The National Community Oncology Dispensing Association (NCODA)	Для медицинских работников и пациентов	2023	[38]
ASCO answers. Oral Chemotherapy	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Для пациентов	2021	[39]
ORAL CHEMOTHERAPY—WHAT YOUR PATIENTS NEED TO KNOW	The Association of Community Cancer Centers (ACCC)	Для медицинских работников	2014	[40]
Oral Anticancer Medication Toolkit	Oncology Nursing Society (ONS)	Для медицинских работников и пациентов	2022	[41]
2016 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Standards for Pediatric Oncology	American Society of Clinical Oncology (ASCO), Oncology Nursing Society (ONS)	Для медицинских работников	2016	[14]
2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association Best Practices for the Management of Oral Oncolytic Therapy: Pharmacy Practice Standard	Hematology/Oncology Pharmacy Association (HOPA)	Для медицинских работников	2018	[13]
ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Chemotherapy and Biotherapy	American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)	Для медицинских работников	2015	[42]
NCCN Task Force Report: Oral Chemotherapy	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Для медицинских работников	2008	[43]
Recommendations for the safe use and handling of oral anticancer drugs in community pharmacy: A pan-Canadian consensus guideline	A pan-Canadian consensus guideline	Для медицинских и фармацевтических работников	2018	[44]

и адаптации использовался метод прямого перевода двумя переводчиками независимо друг от друга с последующим обратным переводом на язык оригинала. Установление лингвистической корректности и соответствия содержанию проводилось по международным стандартам, согласно политике перевода MASCC.

Итоговый перевод после экспертной оценки и согласования был одобрен Обществом специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC. Русскоязычная версия перевода также одобрена и поддержана руководством сообщества Международной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии MASCC и доступна на официальном сайте ассоциации [48]. В настоящее время продолжается работа в части дальнейшей практической апробации русскоязычной версии рекомендаций MOATT.

Заключение

В русскоязычном сегменте научных исследований имеется ограниченное количество фрагментарных данных по безопасному применению пероральных препаратов онкологическими па-

циентами. При этом в международном научном сообществе активно исследуют данный вопрос, создавая специализированные рекомендации не только для медицинского персонала, но и для пациентов. Такой подход является единственно правильным, позволяя соблюдать ключевые аспекты безопасности как при применении, так и назначении препаратов. Для эффективной медикаментозной терапии пациентов важно, чтобы врачи учитывали доступные надежные доказательства и исследования, не пренебрегая ими. Приведенные в статье рекомендации позволяют оптимизировать обучение пациента и повысить уровень квалификации медицинских работников для безопасного применения пероральных противоопухолевых препаратов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All the authors contributed equally to preparing the article for the publication.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate examination and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Komatsu H., Yagasaki K., Yamaguchi T. Effects of a nurse-led medication self-management programme in cancer patients: protocol for a mixed-method randomised controlled trial. *BMC Nurs.* 2016; 15: 9.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12912-016-0130-1>.
- Peng Q., Wu W. Development and validation of oral chemotherapy self-management scale. *BMC Cancer.* 2020; 20: 890.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07404-0>.
- Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm.* 2007; 64: S4-7.-DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp070035>.
- Cuba L., Schlichtig K., Dürr P., et al. Optimizing medication safety with oral antitumor therapy: a methodological approach for the real-world implementation of the AMBORA competence and consultation center. *Healthc (Basel, Switzerland).* 2023; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare11111640>.
- Deluche E., Darbas T., Bourcier K., et al. Prospective evaluation of an anti-cancer drugs management programme in a dedicated oral therapy center (DICTO programme). *Med Oncol.* 2020; 37: 69.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01393-7>.
- Santaballa A., De Castro J., Maurel J., et al. Optimization of oral chemotherapy in outpatient clinics in Spain: results from a survey of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2019; 21: 534-8.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1951-z>.
- Gervès-Pinquier C., Dumas-Yatim F., Lalloué B., et al. Impacts of a navigation program based on health information technology for patients receiving oral anticancer therapy: the CAPRI randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res.* 2017; 17: 133.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2066-x>.
- Mir O., Ferrua M., Fourcade A., et al. Digital remote monitoring plus usual care versus usual care in patients treated with oral anticancer agents: the randomized phase 3 CAPRI trial. *Nat Med.* 2022.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01788-1>.
- Sivakumaran K., Ginex P.K., Waseem H., et al. Domains of structured oral anticancer medication programs: a scoping review. *Oncol Nurs Forum.* 2022; 49: 296-306.-DOI: <https://doi.org/10.1188/22.ONF.296-306>.
- Schlichtig K., Dürr P., Dörje F., et al. New oral anti-cancer drugs and medication safety. *Dtsch Arztebl Int.* 2019; 116: 775-82.-DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0775>.
- Oakley C., Lennan E., Roe H., et al. Safe practice and nursing care of patients receiving oral anti-cancer medicines: a position statement from UKONS. *Ecancermedicalscience.* 2010; 4: 177.-DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2010.177>.
- Belcher S.M., Mackler E., Muluneh B., et al. ONS Guidelines™ to support patient adherence to oral anticancer medications. *Oncol Nurs Forum.* 2022; 49: 279-95.-DOI: <https://doi.org/10.1188/22.ONF.279-295>.
- Mackler E., Segal E.M., Muluneh B., et al. 2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association best practices for the management of oral oncolytic therapy: pharmacy practice standard. *J Oncol Pract.* 2019; 15: e346-55.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00581>.
- Neuss M.N., Gilmore T.R., Belderson K.M., et al. 2016 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards, including standards for pediatric oncology. *J Oncol Pract.* 2016; 12: 1262-71.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.017905>.
- Willemsen A.E., Lubberman F.J.E., Tol J., et al. Effect of food and acid-reducing agents on the absorption of oral targeted therapies in solid tumors. *Drug Discov Today.* 2016; 21: 962-76.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.03.002>.
- Koch K.M., Reddy N.J., Cohen R.B., et al. Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009; 27: 1191-6.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.3285>.
- Koziolek M., Alcaro S., Augustijns P., et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci.* 2019; 134: 31-59.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003>.
- Gampenrieder Satory J. Pharmacokinetic drug interactions of oral anticancer drugs. *Memo - Mag Eur Med Oncol.* 2022; 15: 298-302.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12254-022-00849-y>.
- McQuade B.M., Campbell A. Drug prescribing: drug-drug interactions. *FP Essent.* 2021; 508: 25-32.
- Wang H., Shi H., Wang Y., et al. Potentially hazardous drug-drug interactions associated with oral antineoplastic agents prescribed in Chinese tertiary care teaching hospital settings: a multicenter cross-sectional study. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 808848.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.808848>.
- Prely H., Herledan C., Caffin A.G., et al. Real-life drug-drug and herb-drug interactions in outpatients taking oral anticancer drugs: comparison with databases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022; 148: 707-18.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03645-z>.
- Rogala B.G., Charpentier M.M., Nguyen M.K., et al. Oral anticancer therapy: management of drug interactions. *J Oncol Pract.* 2019; 15: 81-90.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00483>.
- Eisenmann E.D., Talebi Z., Sparreboom A., Baker S.D. Boosting the oral bioavailability of anticancer drugs through intentional drug-drug interactions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022; 130 Suppl: 23-35.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13623>.
- Shaherose S., Katta Charu G., Santa A., et al. 159MO Low-dose abiraterone with fatty food versus standard dose abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2022; 33: S1496.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.196>.
- Westra N., Touw D., Lub-de Hooge M., et al. Pharmacokinetic boosting of kinase inhibitors. *Pharmaceutics.* 2023; 15.-DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041149>.
- American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023; 71: 2052-81.-DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>.

27. Farrell B., Conklin J., Dolovich L., et al. Deprescribing guidelines: An international symposium on development, implementation, research and health professional education. *Res Social Adm Pharm.* 2019; 15: 780-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.08.010>.
28. Schwaederle M., Zhao M., Lee J.J., et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015; 33: 3817-25.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5997>.
29. Du R., Wang X., Ma L., et al. Adverse reactions of targeted therapy in cancer patients: a retrospective study of hospital medical data in China. *BMC Cancer.* 2021; 21: 206.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07946-x>.
30. Kawasumi K., Kujirai A., Matsui R., et al. Survey of serious adverse events and safety evaluation of oral anticancer drug treatment in Japan: A retrospective study. *Mol Clin Oncol.* 2021; 14: 12.-DOI: <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2174>.
31. Lasala R., Santoleri F., Romagnoli A., et al. Dosage adjustments in pivotal clinical trials with oral targeted therapies in solid tumors conducted in Europe. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75: 697-706.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-018-02621-w>.
32. Ackland S.P., Michael M., de Souza P., et al. Science and art of anticancer drug dosing: nine steps to personalised therapy. *Intern Med J.* 2020; 50: 992-6.-DOI: <https://doi.org/10.1111/imj.14948>.
33. Fourie Zirkelbach J., Shah M., Vallejo J., et al. Improving dose-optimization processes used in oncology drug development to minimize toxicity and maximize benefit to patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2022; 40: 3489-500.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00371>.
34. Algethami A.A., Alshamrani M.A., AlHarbi A.M., et al. Evaluation of handling, storage, and disposal practices of oral anticancer medications among cancer patients and their caregivers at home setting in the Princess Noorah Oncology Center. *J Oncol Pharm Pract.* 2020; 27: 20-5.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1078155220908937>.
35. Hassan M.M., Al-Marzooq D., Al-Habsi H., et al. Patients' knowledge and awareness of safe handling of oral anticancer agents at Sultan Qaboos University Hospital in Oman. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2023; 29: 112-8.-DOI: <https://doi.org/10.1177/10781552211056238>.
36. Huff C. Oral Chemotherapy: A home safety educational framework for healthcare providers, patients, and caregivers. *Clin J Oncol Nurs.* 2020; 24: 22-30.-DOI: <https://doi.org/10.1188/20.CJON.22-30>.
37. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). MASCC Oral Agent Teaching Tool (MOATT). English. 2021.-URL: <https://mascc.org/resources/assessment-tools/mascc-oral-agent-teaching-tool-moatt/>.
38. The National Community Oncology Dispensing Association (NCODA). Oral Chemotherapy Education, OCE. 2023.-URL: https://www.oralchemoedsheets.com/sheets/Safe-Handling-Of-Oral-Chemo_Supplemental_Patient_Education.pdf.
39. American Society of Clinical Oncology (ASCO). ASCO answers. Oral Chemotherapy. 2021.-URL: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/asco_answers_oral_chemotherapy.pdf.
40. The Association of Community Cancer Centers (ACCC). Oral chemotherapy– what your patients need to know. 2014.-URL: https://www.accc-cancer.org/docs/documents/oncology-issues/articles/2003-2016/2014/nd14/nd14-oral-chemotherapy-what-your-patients-need-to-know.pdf?sfvrsn=ce01f7e1_7.
41. Oncology Nursing Society (ONS). Oral Anticancer Medication Toolkit. 2022.-URL: <https://www.ons.org/sites/default/files/2023-05/23%20OAM%20toolkit.pdf>.
42. Goldspiel B., Hoffman J.M., Griffith N.L., et al. ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm.* 2015; 72: e6-35.-DOI: <https://doi.org/10.2146/sp150001>.
43. Weingart S.N., Brown E., Bach P.B., et al. NCCN task force report: oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008; 6 Suppl 3: S1-14.
44. Vu K., Emberley P., Brown E., et al. Recommendations for the safe use and handling of oral anticancer drugs in community pharmacy: A pan-Canadian consensus guideline. *Can Pharm J (Ott).* 2018; 151: 240-53.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1715163518767942>.
45. Oral Chemotherapy Fact Sheet. Dana-Farber Cancer Institute. 2022; 3.-URL: <https://www.dana-farber.org/uploadedFiles/oral-chemotherapy-safety-sheet.pdf>.
46. How to Safely Handle Oral Chemotherapy. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024.-URL: <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/how-safely-handle-oral-chemotherapy>.
47. Chemotherapy at home: 9 things to know. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. 2021.-URL: <https://www.mdanderson.org/cancerwise/chemotherapy-at-home--9-things-to-know.h00-159464790.html>.
48. Рекомендации MASCC для пациентов, получающих пероральные противоопухолевые препараты. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). 2023.-URL: https://mascc.org/wp-content/uploads/2023/09/moatt_russian_v1.2_Rev2.pdf. [MASCC Teaching Tool for Patients Receiving Oral Agents for Cancer. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). 2023.-URL: https://mascc.org/wp-content/uploads/2023/09/moatt_russian_v1.2_Rev2.pdf. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 13.02.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.03.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Юлия Андреевна Агафонова / Julia A. Agafonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9465-0017>.

Антон Владимирович Снеговой / Anton V. Snegovoy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>.

Виталий Владимирович Омеляновский / Vitaly V. Omelyanovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>.

Татьяна Сергеевна Вахрушева / Tatiana S. Vakhrusheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2275-6137>.

Ольга Петровна Гребенникова / Olga P. Grebennikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1861-3306>.

Владимир Юрьевич Сельчук / Vladimir Yu. Selchuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2306-8959>.

