



№ 5 (61)
2019 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



Член-кореспондент
НАМН України
Олександр Усенко

**Рак стравоходу.
Сучасні підходи
у хірургічному лікуванні**

Читайте на сторінці **24**



Доктор медичних наук,
професор
Едуард Стаховський

**Скринінг та рання
діагностика
раку передміхурової
залози**

Читайте на сторінці **5**



Доктор медичних наук
Сергей Кожухов

**Кардиоваскулярна
токсичність інгібиторів
тирозинкінази BCR-ABL
при хроническом
миелоидном лейкозе**

Читайте на сторінці **7**



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Клименко

**Практичні аспекти
лікування ідіопатичної
тромбоцитопенічної
пурпури у дорослих**

Читайте на сторінці **19**



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

**Пацієнти з метастазами
в головний мозок**

Читайте на сторінці **25**

МОЖЛИВІСТЬ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ*

ІМУНООНКОЛОГІЯ



ТЕЦЕНТРИК[®] атезолізумаб



* Програма підтримки пацієнтів

У разі виникнення побічних реакцій під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або при наявності скарги на якість препарату звертайтеся за телефоном: +38044 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 40 або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com
Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете відправити на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com
ТОВ «Рош Україна», Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 40, www.roche.ua
Коротка інструкція (інформація про лікарський засіб) знаходиться на стор. 10
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та спеціалістів охорони здоров'я

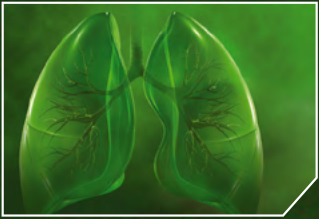
ТОВ «Рош Україна».
Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 40.
www.roche.ua



UA/TCN/1806/0005 (1)

КІТРУДА®

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



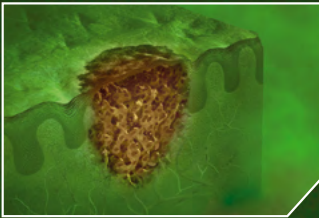
I лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ^{**}, з експресією PD-L1 $\geq 50\%$, при відсутності мутацій EGFR та/або ALK¹¹



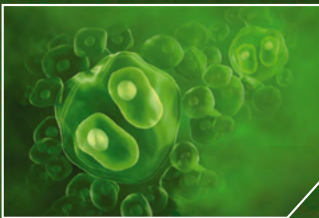
I лінія – в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного неплазматичного НДРЛ¹¹



II лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ, з експресією PD-L1 $\geq 1\%$, після попереднього лікування хіміотерапією та/або таргетною терапією при позитивних мутаціях EGFR, ALK¹¹



I лінія – монотерапія нерезектабельної або метастатичної меланоми¹¹



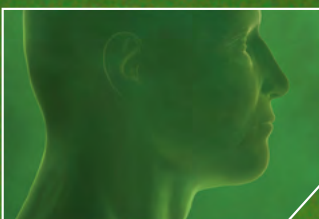
Монотерапія дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії¹¹



Монотерапія пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроезофагеального з'єднання, коли пухлина експресує PD-L1 $\geq 1\%$, а захворювання прогресує під час/після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu¹¹



Монотерапія дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом¹¹



Монотерапія рецидивуючого чи метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини¹¹

NEW



Монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, якщо не показана хіміотерапія з цисплатином та пухлина експресує PD-L1(CPS $\geq 10\%$)¹¹



Монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, після прогресії при проведенні чи після завершення хіміотерапії з цисплатином, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії з препаратом платини¹¹

NEW



II лінія – монотерапія пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, з експресією PD-L1(CPS $\geq 1\%$)¹¹

NEW



Монотерапія дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії¹¹



КІТРУДА®
(пембролізумаб) 100 мг



НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ¹⁻¹¹

Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу КІТРУДА®.

КІТРУДА® (пембролізумаб), концентрат для розчину для інфузій (100 мг у флаконі)

Препарат Кітруда® показаний дорослим як монотерапія пізніх стадій меланоми (нерезектабельної або метастатичної); як монотерапія 1-ї лінії метастатичного недрібноклітинного раку легень (НДРЛ), у разі, коли $\geq 50\%$ пухлинних клітин експресують PD-L1, при відсутності позитивних мутацій EGFR та/або ALK; в 1 лінії в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного неплоскоклітинного НДРЛ; як монотерапія локально прогресуючого або метастатичного НДРЛ, у разі, коли $\geq 1\%$ пухлинних клітин експресують PD-L1, у пацієнтів, які отримали раніше, як мінімум, один курс хіміотерапії та/або таргетну терапію при позитивних мутаціях EGFR та/або ALK; монотерапія дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії; монотерапія рецидивуючого чи метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини; монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, якщо не показана хіміотерапія з цисплатином та експресією PD-L1 (CPS $\geq 10\%$); монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, після прогресії при проведенні чи після завершення хіміотерапії з цисплатином, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії з препаратом платини; монотерапія дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідіном, оксаліплатином та іринотеканом; монотерапія рецидивуючої місцево прогресуючої або метастатичної аденокарциноми шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлина експресує PD-L1 (combined positive score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час/після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu; монотерапія дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії, 2-а лінія в монотерапії рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки з PD-L1 (CPS $\geq 1\%$). **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Коротка характеристика профіля безпеки.** Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під час лікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумаба, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Оцінку безпеки отримано у 5 рандомізованих, відкритих клінічних дослідженнях з активним контролем (KEYNOTE-012, KEYNOTE-087, KEYNOTE-170, KEYNOTE-052 і KEYNOTE-059 та KEYNOTE-158), у яких препарат Кітруда® застосовували 192 пацієнтам з плоскоклітинним раком голови та шиї, 210 пацієнтам з класичною лімфомою Ходжкіна, 53 пацієнтам з медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою, 370 пацієнтам з уротеліальною карциномою, 259 пацієнтам з раком шлунка і 98 пацієнтам з раком шийки матки. У цих дослідженнях препарат Кітруда® призначали у дозах 2 мг/кг 1 раз на 3 тижні, 200 мг 1 раз на 3 тижні або 10 мг/кг 1 раз на 2 або 3 тижні. У цій популяції пацієнтів найпоширенішими побічними реакціями (>10%) при введенні пембролізумабу були втома, висип, свербіж, діарея, нудота і артралгія. Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості, найсерйозніші з них – імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії. Імунозалежні побічні реакції, викликані призначенням препарату Кітруда® включали пневмоніт, коліт, гепатит, ендокринопатії, нефрит, гострі шкірні реакції, відторгнення трансплантованого солідного органу. Базуючись на тяжкості побічних реакцій, лікування з Кітруда® має бути припинене або відтерміноване та призначене симптоматичне лікування та/або за потреби призначенні кортикостероїди. Імунозалежні побічні реакції, включаючи смертельні випадки виникали у пацієнтів з класичною лімфомою Ходжкіна, котрі отримали алотенну трансплантацію кісткового мозку після лікування з Кітруда®.

МСД не рекомендує застосовувати препарат в цілях, котрі відрізняються від описаних в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

* – зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.

** НДРЛ – недрібноклітинний рак легень.

Посилання: **1.** Hamid O., Robert C., Daud A., et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Annals of Oncology 0: 1–7, 2019. **2.** Roy S. Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387 (10027): 1540–1550. **3.** Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823–1833. **4.** Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgeel, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078–2092. **5.** Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16; 376 (11): 1015–1026. **6.** Selwert T.Y., Burtress B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016 Jul; 17 (7): 956–965. **7.** Robert Chen, Pier Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphom. Clinical Oncology 35, no. 19, 2017 2125–2132. **8.** Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol. 2018 May 10; 4 (5): e180013. **9.** Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 5522–5522. **10.** Armand ÉP et al. Pembrolizumab for R/R PMBCL patients: Results from the phase II Keynote-170 trial and updated data from the phase Ib Keynote-013. ASH 2018, abstract 228. **11.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/16209/01/01, наказ МОЗ № 887 від 1.08.2017 року. ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.03.2019 № 629.



ТОВ «МСД Україна»,
адреса: 03038, м. Київ,
БЦ «Горизонт Парк»,
вул. М. Амосова 12, 3 поверх.
Тел.: +38 (044) 393-74-80;
факс.: +38 (044) 393-74-81.

Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях.
UA-KEY-000004
Матеріал виготовлений: квітень 2019.
Матеріал придатний до: квітень 2020.

Якщо у Вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишть нам на адресу: medinfo@merck.com, або звертайтеся на <http://medical-msd.com>. Для інформування про небажані явища, що виникли при використанні лікарських засобів компанії МСД, телефонуйте +38 044 393 74 80 або пишть pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com. Авторські права © [2019] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.

АНОНС



Масштабність заходу, який об'єднає більше 10 співорганізаторів, гарантує розгляд та дослідження найактуальніших питань онкології, хірургії, променевої терапії та хіміотерапії. Особливу увагу спікери приділять ранній діагностиці злоякісних новоутворень та новітнім методикам лікування.

У Конгресі візьмуть участь колеги з більш ніж 10 іноземних країн та українські спеціалісти.

Будемо ділитися досвідом, зміцнювати поточну співпрацю між онкологами України та розширювати доступ до міжнародного обміну знань для досягнення найліпших результатів в лікуванні злоякісних новоутворень різних локалізацій.

Місце зустрічі:

НСК «Олімпійський», м. Київ, вул. В. Васильківська, 55.

Оргкомітет конференції:

тел. (044) 257-40-49, (044) 257-21-62, (050) 410-83-00
Безносенко Андрій Петрович (НІР)

З М І С Т

ОНКОЛОГІЯ

November-2019: новини

вітчизняної та світової онкоурології

З.П. Федоренко, Е.О. Стаховський, С.Л. Семко. 5

IMpower110: монотерапія атезоліумабом

покращує загальну виживаність

хворих на недрібноклітинний рак легені

IV стадії з негативним EGFR/ALK-статусом

та високою експресією PD-L1 12-13

Новітні напрямки в онкології в Україні та світі

О.О. Колеснік, О.Ю. Усенко, Н.М. Храновська та ін. 24-25

Мутаційне навантаження пухлини

як незалежний предиктор відповіді

на імунотерапію при різних типах пухлин

A.M. Goodman, S. Kato, L. Bazhenova та ін. 38-39

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Терапія руксолитинібом с последующим

использованием режима кондиционирования

сниженной интенсивности с целью выполнения

трансплантации кроветворных клеток

при миелофиброзе

Исследование MPD-RC 114

V. Gupta, H.E. Kosiorek, A. Mead и др. 27-29

ГЕМАТОЛОГІЯ

Останні тенденції та основні аспекти

діагностики й лікування

гематологічних захворювань у дорослих і дітей

С.В. Клименко, О.О. Масчан, Н.Л. Глушко та ін. 19-20

ОНКОУРОЛОГІЯ

Ефективність і переносимість

лейпрореліну ацетату (Елігард)

у рутинній практиці у Німеччині

Узагальнені дані двох проспективних

неінтервенційних досліджень із застосуванням

депо-форм препарату для введення

1 раз на 3 або 6 місяців у пацієнтів

із поширеним раком передміхурової залози

С.-Н. Ohlmann, M. Gross-Langenhoff 14

Лейпроліду ацетат пролонгованого вивільнення

для лікування поширеного раку передміхурової залози

Досягнення рівня тестостерону нижче 20 нг/дл

шляхом введення препарату 1 раз на 6 місяців

E.D. Crawford, J.W. Moul, O. Sartor, N.D. Shore. 16-17

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Клінічні рекомендації Іспанського товариства

медичної онкології з первинної профілактики раку (2018) 22-23

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Кардиоваскулярная токсичность

ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL

при хроническом миелоидном лейкозе

Методы профилактики и принципы

ведения пациентов

С.Н. Кожухов 7-9

Оновлені дані щодо лікування інфекцій,

викликаних грибами роду *Candida*

у недоношених немовлят

P. Manzoni, M. Mostert, E. Castagnola. 31

Застосування мікафунгіну у доношених

і недоношених немовлят

Систематичний огляд дев'яти клінічних досліджень

P. Manzoni, C. Wu, L. Tweddle та ін. 32

Medvoice. medvoice.net/thrombosis2020

II Міжнародний симпозіум з тромбозу і гемостазу
26-28 БЕРЕЗНЯ 2020 р. ОДЕСА

ПРО ЗАХІД

З'їзд буде присвячений галузі клінічної і фундаментальної медицини, що стрімко розвивається, - гемостазіології.

Всі інновації кардіології, серцево-судинної хірургії, реаніматології, акушерства та інших напрямків так чи інакше пов'язані зі згортанням крові.

Тому симпозіум привертає увагу практикуючих лікарів і дає можливість не тільки отримати нові знання, а й обмінятися думками з колегами, поспілкуватися з усевітньо відомими спікерами, розібратися в складних питаннях гемостазіології і розповісти про власний досвід.

СПІКЕРИ

Charles-Marc Samama
Paris, France
 Sibylle Kietzke
Vienna, Austria
 Jean-Francois Schved
Paris, France
 Катерина Амосова
Київ, Україна
 Борис Тодуров
Київ, Україна
 Іван Тютрин
Томськ, РФ
 Олег Тарабрін
Одеса, Україна
 Володимир Удт
Томськ, Росія

ДЛЯ КОГО

Симпозіум буде актуальним для широкого кола медичних фахівців різних напрямків і рівня професійної підготовки:

- Клінічним гемостазіологам
- Анестезіологам-реаніматологам
- Акушерам-гінекологам
- Гематологам
- Терапевтам
- Неонатологам
- Нейрохірургам
- Неврологам
- Кардіологам
- Кардіохірургам
- Трансфузіологам
- Фармацевтам
- Лаборантам

до 20 балів за системою БПР

РЕЄСТРАЦІЯ ВЖЕ ПОЧАЛАСЬ!
EARLY BIRD RATES ДІЮТЬ ДО 1 БЕРЕЗНЯ

З приводу організаційних питань звертайтеся за телефоном:
+38 063 742 3719 Олександр

November-2019: новини вітчизняної та світової онкоурології

November, або «Вусатий листопад», – це щорічна подія. Протягом листопада чоловіки не голять вуса та бороди з метою привернути увагу суспільства до питань чоловічого здоров'я, а саме – до раку простати та інших онкологічних захворювань. Акція розпочалася в Австралії в 2004 році, а потім поширилася у багатьох країнах, в тому числі й в Україні. Зокрема, в рамках цієї події 28-29 листопада у Києві відбулася науково-практична конференція з онкоурології November-2019. Захід надзвичайно корисний для онкологів, урологів, хірургів, нефрологів, сімейних лікарів, а також фахівців інших спеціальностей. Інформація про нові скринінгові програми, діагностику та лікування онкоурологічної патології, додаткові методи діагностики є дуже важливою для лікарів, адже вчасне виявлення онкологічного захворювання підвищує шанс пацієнта на одужання.



Із вступним словом виступив голова громадської організації «Спілка онкоурологів України», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (НІР), доктор медичних наук, професор Едуард Олександрович Стаховський. Він привітав усіх учасників заходу та поділився планами організації на наступний рік, а також наголосив на необхідності впровадження міжнародних практичних рекомендацій з діагностики та лікування онкологічних захворювань в Україні.



Професор Едуард Олександрович Стаховський прочитав доповідь на тему «Скринінг та рання діагностика раку передміхурової залози».

– Частота захворюваності на рак передміхурової залози (РПЗ) у світі в структурі онкологічних захворювань – 13,5%, а смертності – 6,7% (J. Ferlay et al., 2018). У США в 2019 році зареєстровано більше 174 тис. нових випадків РПЗ, що становить 20% від усіх злоякісних новоутворень; смертність склала 10%.

До основних концепцій зниження ризику смерті від РПЗ належать первинна (вплив на фактори ризику), вторинна (скринінг безсимптомного раку) та третинна (радикальне лікування) профілактика. Факторами ризику є вік, расова належність, обтяжений сімейний анамнез. Зокрема, при наявності РПЗ у родича першої лінії спорідненості ймовірність виникнення цього захворювання вища у 2 рази. До найпоширеніших методів скринінгу належать: пальцеве дослідження передміхурової залози, визначення рівня простатоспецифічного антигену (ПСА), біопсія передміхурової залози. Дослідження ПСА покращило ранню діагностику РПЗ на 32,0-37,5%, рівень цього маркера є також прогностичною ознакою тривалості життя пацієнта (W.J. Catalona et al., 1991). Так, якщо рівень ПСА у віці від 45 до 49 років становить >1,6 нг/мл, то в 44% випадків смерть від РПЗ настане до 75 років (E. Vertosick et al., 2014). Варто зазначити, що використання скринінгового дослідження ПСА у віці 50-54 роки зменшило показники смертності від РПЗ на 71% порівняно з показниками 17 років тому за відсутності скринінгу

(J. Carlson et al., 2017). Водночас його недоліками є гіпердіагностика РПЗ: за деякими рекомендаціями порогове значення ПСА для проведення біопсії становить 2,5-4,0 нг/мл, при цьому хибнопозитивний результат склав 80% (F.H. Schroder et al., 2009). Після біопсії передміхурової залози у перші 35 днів 43,6% чоловіків повідомили про біль, у 17,5% була лихоманка, у 65,8% – гематурія, у 36,8% – кал з домішками крові, у 92,6% – гемоеякуляція (D.J. Rosario et al., 2012). Відзначено, що чоловіки з псевдопідвищенням ПСА частіше мають погіршення статевої функції (K. Lin et al., 2008). У США 90% чоловіків з РПЗ призначають оперативне лікування із застосуванням опромінення або андрогенної терапії. Після цього методу лікування виникають ускладнення – нетримання сечі, еректильна дисфункція, гінекомастія, припливи (R. Chou et al., 2011).

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів 2019 року, скринінг з визначенням ПСА слід призначати добре поінформованим пацієнтам, попередньо оцінивши потенційний ризик та переваги. Раннє визначення цього маркера рекомендоване чоловікам старше 50 років, афроамериканцям та пацієнтам, що мають у сімейному анамнезі РПЗ. Двом останнім категоріям це обстеження слід виконувати починаючи з 45 років. Не потрібно проводити скринінг тим, у кого очікуваний термін життя становить менше 15 років.

Таким чином, скринінг РПЗ за допомогою ПСА дозволяє виявити захворювання на ранній стадії та знизити смертність від злоякісних новоутворень передміхурової залози. При відсутності скринінгу РПЗ неможливо сформувати групу чоловіків, яким необхідно проводити більш ретельну діагностику для верифікації патології на ранніх стадіях.



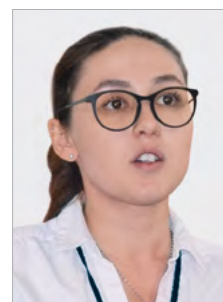
З доповіддю на тему «Епідеміологія злоякісних новоутворень передміхурової залози та сечових органів в Україні» виступила завідувачка інформаційно-аналітичного відділення медичної статистики НІР, кандидат медичних наук Зоя Павлівна Федоренко.

– В Україні на онкологічному обліку перебуває 936 тис. пацієнтів, з них 25% – з онкоурологічною патологією (84 тис. чоловіків та 25 тис. жінок). При цьому з 2000 по 2017 рік приріст захворюваності на РПЗ склав 127,4%, рак нирки – 33,0%, рак сечового міхура (PCM) – 19,3%. Приріст показників смертності становить 74,3; 4,2 та -7,3% (негативний) для цих нозологій відповідно. За рівнем захворюваності та смертності РПЗ посідає 3-є місце серед усіх злоякісних новоутворень. Поширення онкоурологічної патології серед населення починає зростати з 55 років та досягає піку в 70-75 років.

Варто зазначити, що 44,5-46,7% онкологічних пацієнтів лікуються в спеціалізованих закладах, 11,1-12,8% – у лікарсько-поліклінічних закладах (ЛПЗ) з онкологічними ліжками, 23,8-28,4% – у ЛПЗ загального профілю, 4,8-10,6% – у науково-дослідних інститутах. 25,3% хворих на РПЗ проходили хірургічне лікування, 23,9% – гормонотерапію, 10,0% – лікування обома методами. 63,4% пацієнтів з раком нирки проходили хірургічне лікування, 4,3% – хірургічне лікування та хіміотерапію. 50,1% хворих на PCM проходили хірургічне лікування, у 17,2% цей метод доповнювався хіміотерапією, у 7,9% хіміотерапія поєднувалася з променевою терапією. На різних стадіях злоякісних новоутворень використовувалися різні методики лікування.

П'ятирічна виживаність пацієнтів з РПЗ I стадії становить 80,9%, II – 78,9%, III – 51,2%, IV – 19,3%. Цей показник для пацієнтів з PCM I стадії – 81,7%, II – 46,5%, III – 33,9%, IV – 5,8% для чоловіків і 70,3; 40,4; 16,6 та 7,4% для жінок відповідно.

Ці показники є дуже важливими не лише для фахівців сфери охорони здоров'я, але й для пацієнтів, адже вони демонструють важливість своєчасного виявлення та лікування онкоурологічної патології, що збільшує тривалість життя.



Лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР Софія Леонідівна Семко представила доповідь «Національні клінічні рекомендації з діагностики та лікування раку передміхурової залози».

– Діагностика РПЗ включає збір сімейного анамнезу, визначення рівня ПСА, пальцеве ректальне дослідження, генетичний скринінг, біопсію передміхурової залози, МРТ, ПЕТ-КТ. Варто зазначити, що наразі розвивається генетична діагностика ризиків розвитку РПЗ. Так, для носіїв мутації гена *BRCA-2* характерні більш висока частота виникнення та молодший вік маніфестації цього захворювання. Також для визначення стратегії ведення пацієнта, окрім ПСА, визначаються: PHI, 4Kscore, miRNAs, PSA3 score, PTEN, TMPRSS2, ERG, OncotypeDX AR-V7 nucleus detect. Імплементация цих біомаркерів спрямована на зменшення кількості непотрібних біопсій, визначення прогнозу життя пацієнта та раціонального системного лікування. Особливе місце біомаркерам відводиться в контексті визначення моменту переходу від спостереження до активного лікування (Fiella et al., 2018).

Також для обрання подальшої тактики ведення пацієнта необхідне правильне стадіювання РПЗ. Загальноприйнятим вважається TNM-стадіювання, де для визначення T-стадії необхідні ректальне пальцеве дослідження, мультипараметрична МРТ, біопсія; для N-стадії – КТ та ПЕТ-КТ; для M-стадії – остеосцинтиграфія, ПСА, ПЕТ-КТ. Залежно від отриманих результатів оцінюється ризик та обирається тактика подальшого лікування: активне спостереження, дистанційна променева терапія, радикальна простатектомія з лімфодисекцією (або без неї) чи поєднання цих методів з максимальною андрогенною блокадою. В усіх випадках, коли ризик біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії високий, слід розглядати необхідність дистанційної променевої та/або гормональної терапії. При цьому проведення останньої корелює з групами та ступенем ризику.

Лікування РПЗ – це не лише гормональна терапія, а й поєднання різноманітних методик. Соматичний статус пацієнта має велике значення при терапії нозології. Контроль лікування захворювання повинен проводитися не лише за рівнем ПСА, але й із застосуванням візуалізаційних методик. Мультидисциплінарний підхід зменшує ризик смертності.

Незважаючи на значну поширеність онкоурологічних захворювань, дуже часто вони залишаються поза увагою, тому що не всі зважуються розповісти лікарю про такі інтимні подробиці. Більше того, дуже часто люди не звертають уваги на перші симптоми злоякісних новоутворень передміхурової залози, такі як часте та утруднене сечовипускання, бо вважають їх звичайними віковими змінами. Це призводить до збільшення кількості злоякісних новоутворень на пізніх стадіях та, як наслідок, до збільшення смертності. Саме тому кожного листопада світова спільнота намагається привернути увагу до цієї проблеми й організовує акцію November.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**

БОЗУЛІФ:

поєднання ефективності та безпеки при лікуванні ХМЛ^{1,2,3}



Доведена ефективність зі швидкою та тривалою відповіддю у 2^й лінії терапії ХМЛ¹:

- ВМВ на 24 місяць: 35%¹
 - Час до ВМВ у іматиніб-резистентних пацієнтів: 35,9 тижнів
 - Час до ВМВ у пацієнтів з непереносимістю іматинібу: 12,2 тижнів
- ПЦГВ на 24 місяць: 48%¹

Сприятливий профіль безпеки²

- Найбільш часте побічне явище - діарея⁴
- Найбільш часте побічне явище ступеню 3/4 - тромбоцитопенія⁴
- Можливе коригування дози для менеджменту побічних явищ

ХМЛ – хронічний мієлолейкоз; ВМВ – велика молекулярна відповідь; ПЦГВ – повна цитогенетична відповідь
БОЗУЛІФ (Bosulif®) - таблетки по 100 мг або по 500 мг. Кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 100 мг містить 103,40 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 100мг бозутинібу; кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 500 мг містить 516,98 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 500мг бозутинібу.

Коротка інструкція для медичного застосування. Покази до застосування. Бозуліф показаний для лікування дорослих з: вперше діагнованим хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі (показання затверджено відповідно до прискореної процедури затвердження на підставі показників молекулярної та цитогенетичної відповіді. Повна процедура затвердження для цього показання можлива тільки за умови перевірки та підтвердження клінічної користі у довготривалому випробуванні, що наразі продовжується); хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендовану дозу приймають перорально один раз на день під час прийому їжі. Таблетку слід проковтувати цілою, не розламуючи. Лікування препаратом Бозуліф продовжують до моменту прогресування хвороби або появи ознак непереносимості терапії. Якщо після пропуску дози минуло більше 12 годин, що дозу приймати не потрібно; пацієнт має прийняти звичайну призначену дозу вже наступного дня. Вперше діагнований Ph+ ХМЛ у хронічній фазі: рекомендована доза складає 400 мг препарату Бозуліф один раз на день під час прийому їжі. Ph+ ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії: рекомендована доза складає 500 мг препарату Бозуліф один раз на день під час прийому їжі. У клінічних дослідженнях за участі дорослих пацієнтів з Ph+ ХМЛ дозу препарату підвищували на 100 мг один раз на день, максимум до 600 мг один раз на день, у пацієнтів, у яких не досягалась або не підтримувалась гематологічна, цитогенетична або молекулярна відповідь, та у яких не спостерігалися побічні реакції ступеня тяжкості 3 або вище при застосуванні початкової рекомендованої дози. Для більш детальної інформації дивіться повну інструкцію. **Протипокази:** БОЗУЛІФ протипоказаний пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до препарату. Серед реакцій на застосування препарату БОЗУЛІФ спостерігали анафілаксію. У клінічних дослідженнях препарату БОЗУЛІФ у вигляді протиракової монотерапії анафілактичний шок був зафіксований у менше ніж 0,2% пацієнтів, які отримували лікування. **Побічна дія:** Були зафіксовані наступні серйозні побічні реакції: анафілактичний шок, мієлосупресія, шлунково-кишкова токсичність (діарея), затримка рідини, печінкова токсичність та висип. Побічні реакції (частота 10% або більше), що були зафіксовані у пацієнтів з вперше діагнованим ХМЛ у дослідженні застосування бозутинібу у дозі 400 мг: діарея, нудота, тромбоцитопенія, висип, підвищення АЛТ, АСТ, ліпази, біль у животі, анемія, головний біль, втома, блювання, гарячка, інфекції дихальних шляхів, нейтропенія, астения, артралгія, зниження апетиту. Побічні реакції, що були зафіксовані у пацієнтів з ХМЛ при непереносимості або неефективності попередньої терапії у неопорівняльному дослідженні (частота 10% або більше): діарея, нудота, біль у животі, висип, тромбоцитопенія, втома, гарячка, блювання, анемія, кашель, головний біль, підвищення АЛТ, АСТ, нейтропенія, артралгія, набряк, інфекції дихальних шляхів, зниження апетиту, біль у спині, назофарингіт, астения, плевральний випіт, задишка, свербіж, запаморочення, лейкопенія, підвищення рівню креатиніну у в крові, грип, біль у грудях. Діти. Безпеку та ефективність застосування препарату БОЗУЛІФ у пацієнтів віком менше 18 років не встановлено. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Враховуючи результати дослідження на тваринах та механізм дії препарат БОЗУЛІФ під час застосування у вагітних жінок може спричинити ушкодження плоду. Інформація щодо наявності бозутинібу або його метаболітів у грудному молоці людини, впливу на немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, чи на вироблення молока, відсутня. Проте відомо, що бозутиніб наявний у молоці лактуючих самиць щурів. Враховуючи можливість розвитку серйозних побічних реакцій у немовлят, грудне вигодовування не рекомендоване під час лікування препаратом Бозуліф, а також протягом щонайменше 1 місяця після отримання останньої дози. **Особливості застосування:** Під час застосування препарату БОЗУЛІФ у хворих спостерігається діарея, нудота, блювання та біль у животі. Спостереження стану і лікування пацієнтів слід проводити відповідно до стандарту терапії, включаючи призначення протиблювотних і протидіарейних препаратів, відновлення об'єму втраченої рідини. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів розвивається тромбоцитопенія, анемія та нейтропенія. Розгорнутий аналіз крові рекомендується виконувати щотижня протягом першого місяця терапії, а згодом – один раз на місяць або відповідно до клінічних показань. Для лікування мієлосупресії відповідно до ситуації рекомендується зменшити дозу, тимчасово або повністю припинити застосування препарату. Бозутиніб може спричиняти підвищення рівня трансаміназ АЛТ та АСТ у плазмі крові. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів відбувається затримка рідини. Це може проявлятися у вигляді перикардального випоту, плеврального випоту, набряку легень та/або периферичних набряків. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів спостерігалось зменшення розрхованої швидкості клубочкової фільтрації. За результатами дослідження на тваринах та враховуючи механізм дії застосування препарату Бозуліф у вагітних жінок може завдати шкоди плоду. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Одночасне застосування препарату Бозуліф з сильними або помірними інгібіторами СYP3A підвищувало значення Cmax і AUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату окремо, що може підвищувати ризик розвитку токсичності. Слід уникати одночасного застосування сильних або помірних інгібіторів СYP3A з препаратом Бозуліф. Одночасне застосування препарату Бозуліф з сильними індукторами СYP3A знижувало значення Cmax і AUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату Бозуліф окремо, що може знижувати ефективність препарату Бозуліф. Слід уникати одночасного застосування сильних індукторів СYP3A з препаратом Бозуліф. Одночасне застосування препарату Бозуліф з інгібіторами протонної помпи знижувало значення Cmax і AUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату Бозуліф окремо, що може знижувати ефективність препарату Бозуліф. У якості альтернативи застосування інгібіторів протонної помпи, слід застосовувати антациди короткої дії або блокатори H2-гістамінових рецепторів та розділити прийом у часі (більше 2 годин) з прийомом препарату Бозуліф. **Фармакологічні властивості:** Бозутиніб є інгібітором тирозинкінази. Препарат пригнічує кіназу кластерного регіону точкового розриву Абельсона (BCR-ABL), що зумовлює розвиток ХМЛ; також бозутиніб є інгібітором кінази родини Src, яка включає кінази Src, Lyn та Hck. Бозутиніб пригнічує 16 з 18 стійких до іматинібу форм кінази Bcr-Abl, що експресуються в мієлоїдних клітинних лініях мишей. Бозутиніб не пригнічує мутантні клітини T3151 та V299L. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні свідоцтва № UA/16652/01/01, UA/16652/01/02, Наказ МОЗ №615 від 04.04.2018. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво "Пфайзер Експорт Бі.Ві." в Україні: 03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Література:

1. Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim D-W et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. Am J Hematol. 2014 Jul;89(7):732-42.
2. Keller G, Schaflhausen P, Brummendorf TH. Bosutinib: a dual SRC/ABL kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia. Expert Rev Hematol. 2009 Oct;2(5):489-97.
3. Brummendorf TH, Cortes JE, Khoury HJ et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. Br J Haematol. 2016 Jan;172(1):97-110.
4. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. Blood. 2014 Feb 27;123(9):1309-18.



С.Н. Кожухов, д. мед. н., руководитель отдела клинической фармакологии и фармакотерапии, экспертного центра кардиоонкологии
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL при хроническом миелоидном лейкозе

Методы профилактики и принципы ведения пациентов

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – это миелопролиферативное заболевание, возникающее вследствие реципрокной транслокации, при которой часть хромосомы 9, содержащая онкоген *c-abl*, транслоцируется на хромосому 22 и соединяется с геном *BCR*. Объединенный ген кодирует белок BCR-ABL с активностью тирозинкиназы (ТК). В результате происходит гиперпродукция гранулоцитов – главным образом, в костном мозге, а также в экстрамедуллярных очагах (селезенка, печень). Нормальные стволовые клетки сохраняются и могут активизироваться после медикаментозной супрессии опухолевого клона.

Малые молекулы ингибиторов ТК (ИТК) произвели революцию в лечении ХМЛ. У пациентов, у которых достигается ответ на терапию ИТК, продолжительность жизни стала сопоставима с таковой в популяции без ХМЛ.

ИТК радикально изменили естественное течение ХМЛ и многих других видов рака, но в некоторых случаях их использование может приводить к развитию кардиоваскулярных и/или метаболических осложнений.

ТК принимают участие в эукариотической клеточной передаче сигналов, и нарушение их регуляции связано с многими типами рака, включая ХМЛ. ТК также играют важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы, включая сосудистые, метаболические и миокардиальные физиологические процессы. Поэтому закономерно, что ингибирование определенных ТК может нарушать работу сердечно-сосудистой системы и вызывать клинические осложнения.

На сегодняшний день достигнут значительный прогресс в выявлении повышенного риска возникновения сердечно-сосудистых событий (ССС), связанных с воздействием ИТК у пациентов с ХМЛ. Однако следует отметить, что механизмы развития осложнений до конца не изучены, а стратегии их профилактики и лечения нуждаются в дальнейшей разработке. Тем не менее, врачи имеют достаточно инструментов для профилактики, своевременного выявления и вмешательства с целью коррекции кардиоваскулярных осложнений.

В настоящем обзоре представлены современные данные, касающиеся профилей безопасности ИТК BCR-ABL по влиянию на сердечно-сосудистую систему, предложены стратегии ведения пациентов, оценка факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и их модификация во время лечения пациентов с ХМЛ.

Факторы риска ССС у больных ХМЛ

Эпидемиологические исследования и анализ регистров, проведенные в последние годы, внесли существенный вклад в знания о важности факторов риска (ФР), помогли разработать методы оценки и прогнозирования индивидуального риска ССС. Риск развития ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий, инсульта и сердечно-сосудистой смерти может быть оценен с учетом совокупности традиционных ФР: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, возраст, пол, этническая принадлежность, ожирение, семейный анамнез и отсутствие физической активности. Важное значение имеют также «нетрадиционные» факторы, в частности факторы атеротромботического риска, такие как аномалии воспаления или тромбоза.

Существующие на сегодня данные свидетельствуют о том, что комбинация ФР со стороны сердечно-сосудистой системы и кардиальных побочных эффектов ИТК может способствовать возникновению

ССС у больных ХМЛ. Тот факт, что ССС более распространены у пациентов с ХМЛ, у которых уже есть ФР, подтверждает это мнение. Кроме того, в Украине большинство пациентов с ХМЛ относятся к старшей возрастной группе, а риск развития ССС с возрастом существенно повышается (рис. 1).

Ингибиторы BCR-ABL

Первым ИТК для лечения больных ХМЛ был иматиниб. Препарат кардинально изменил подходы к лечению этого заболевания. С разработкой и одобрением препаратов второго поколения (2Г), таких как дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб, клиническая эффективность терапии существенно повысилась.

Хотя все ИТК, одобренные для лечения ХМЛ, обладают активностью против BCR-ABL1, они различаются по степени активности и влиянию на другие киназы, включая вовлеченные в физиологические процессы сердечно-сосудистой системы. Это может объяснить причину разнообразия кардиотоксических эффектов разных ИТК. Следовательно, профили безопасности относительно сердечно-сосудистой системы у каждого ИТК должны рассматриваться отдельно.

Иматиниб

Иматиниб – ингибитор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), ABL1 и ТК. Был одобрен для лечения ХМЛ в 2001 г. В 2006 г. появилось первое сообщение о серии случаев кардиотоксичности иматиниба как в клинической практике, так и в экспериментальных исследованиях. Тем не менее, проспективные клинические исследования (КИ), проводимые с участием большого количества пациентов в течение длительного времени, не показали повышенного риска развития ССС и кардиотоксичности. В частности, результаты 11-летнего наблюдения пациентов, принимавших иматиниб в исследовании IRIS (международное рандомизированное исследование по изучению применения интерферона и STI571), показали, что

ССС были редкими. Ретроспективный анализ 6 исследований по использованию иматиниба, включивший данные 2327 пациентов со средней длительностью лечения 2,4 года, показал, что сердечная недостаточность (СН) регистрировалась всего в 0,2% случаев.

В другом исследовании с участием 103 пациентов с ХМЛ при использовании иматиниба в среднем в течение 28 мес не выявлено существенных различий в фракции выброса левого желудочка у пациентов, принимавших иматиниб, и в контрольной группе (68 (65-74) против 69% (64-73); $p=0,67$). В еще одном исследовании у 59 больных ХМЛ после лечения иматинибом средней продолжительностью $3,4 \pm 1,8$ года не обнаружено признаков дисфункции миокарда с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), за исключением пациентов с заболеванием сердца в анамнезе. На основании имеющихся данных можно заключить, что иматиниб практически не оказывает негативного влияния на функцию сердца.

Однако, поскольку прием препарата в отдельных случаях вызывает задержку жидкости (гидроторакс, гидроперикард, асцит, отеки), рекомендуется уменьшение дозы до максимально переносимой, применение диуретиков и оценка систолической функции левого желудочка с помощью ЭхоКГ.

Нилотиниб

Несмотря на обнадеживающие результаты применения иматиниба при ХМЛ, почти у 20% пациентов не достигается полный цитогенетический ответ, а в ряде случаев со временем возникали непереносимые побочные явления или лекарственная устойчивость. Нилотиниб является препаратом с большей эффективностью и селективностью в отношении BCR-ABL, чем иматиниб. Нилотиниб был одобрен и успешно используется у пациентов с ХМЛ.

Первое сообщение относительно сердечно-сосудистой токсичности нилотиниба было опубликовано в 2011 г.: извещалось



С.Н. Кожухов

о 3 случаях заболеваний периферических артерий (ЗПА) у пациентов, принимавших нилотиниб. Согласно ретроспективному анализу данных 179 пациентов, у 11 (6,2%) пациентов развился периферический атеросклероз с вовлечением нижних конечностей, 8 больных нуждались в инвазивной терапии (ангиопластика и стентирование), а 4 пациентам потребовалась ампутация.

В рандомизированном исследовании ENESTnd через 5 лет наблюдения была выявлена более высокая частота кардиоваскулярных осложнений у больных, принимавших нилотиниб, по сравнению с иматинибом. В данном исследовании было показано, что терапия нилотинибом ассоциируется с повышенным риском развития ССС, предикторами которых могут быть сердечно-сосудистые ФР в анамнезе. Применение иматиниба связано с более низкой частотой кардиоваскулярных осложнений, ему предписывают потенциальный кардиозащитный эффект. Согласно ретроспективному анализу исследований IRIS, TOPS и ENESTnd, выявлена более низкая частота развития ЗПА у пациентов, получавших иматиниб, чем у получавших нилотиниб.

По данным электрокардиографии (ЭКГ), выполняемой во время I фазы КИ по использованию нилотиниба, отмечалось удлинение интервала QTc на 5-15 мс. Однако в ходе исследования ENESTnd ни у одного пациента не зафиксировано удлинение интервала QTc >500 мс. При длительном наблюдении также не было зарегистрировано угрожающих жизни аритмий сердца.

Тем не менее, существуют следующие рекомендации по применению нилотиниба:

- если QTc >480 мс и присутствуют электролитные нарушения, необходимо провести коррекцию содержания электролитов (калия и магния) и отменить прием сопутствующих препаратов, которые могут удлинять QT;
- если QTc >480 мс и концентрация сывороточных электролитов в пределах нормы, можно начать лечение, а через 7 дней провести ЭКГ и повторно оценить уровень сывороточных электролитов.

По истечении этого времени:

- если QTc >480 мс, рекомендуется прекратить лечение;
- если QTc уменьшился до <450 мс, возобновить прием препарата в предыдущей дозе;

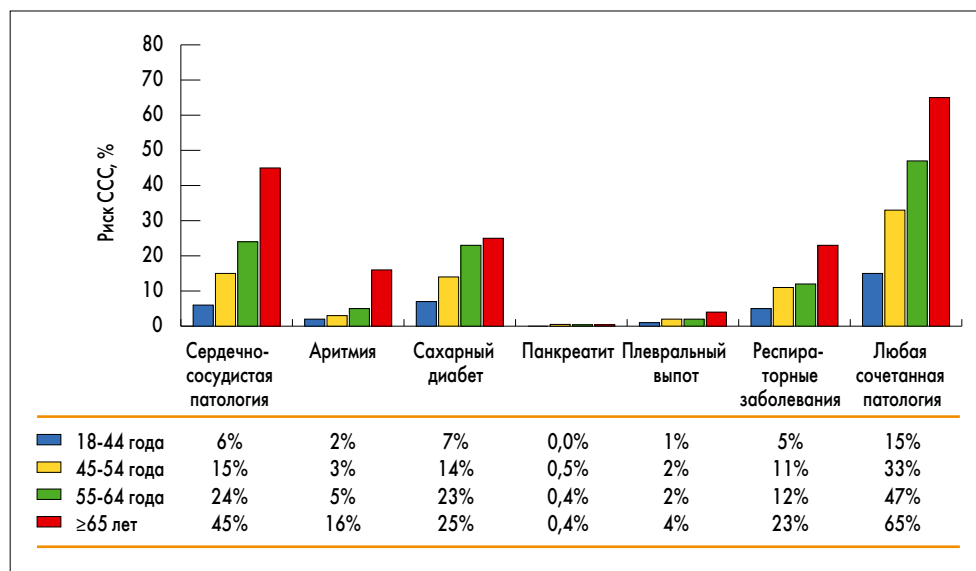


Рис. 1. Риск наступления ССС у пациентов разных возрастных групп (адаптировано по Jabbour E. et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015; 15(12): 797-802)

Продолжение на стр. 8.

С.Н. Кожухов, д. мед. н., руководитель отдела клинической фармакологии и фармакотерапии, экспертного центра кардиоонкологии, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL при хроническом миелоидном лейкозе

Методы профилактики и принципы ведения пациентов

Продолжение. Начало на стр. 7.

- если QT_c в пределах 450–480 мс, снизить дозу до 400 мг 1 раз в день;
- если интервал $QT_c > 480$ мс после уменьшения дозы до 400 мг 1 раз в день, лечение необходимо прекратить.

ЭКГ следует проводить примерно каждые 7 дней после любой коррекции дозы нилотиниба, необходимо избегать применения ингибиторов CYP3A4, также способствующих удлинению интервала QT . До начала терапии нилотинибом всем пациентам показано определение концентрации калия и магния в сыворотке крови, при нарушении этих показателей необходимо провести коррекцию. Принципы ведения пациентов с удлинением интервала QT представлены на рисунке 2.

При применении нилотиниба отмечалось повышение содержания в крови уровня глюкозы и холестерина. Это может составлять основу механизма повышения риска ССС у пациентов, принимающих нилотиниб. Поэтому рекомендуется определять уровень глюкозы и холестерина до лечения и мониторировать в процессе лечения.

Подводя итог, следует отметить, что применение нилотиниба может представлять потенциальный риск у пациентов с ХМЛ и сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Учет ФР ССС, контроль ЭКГ, а также уровня глюкозы и холестерина крови могут способствовать предотвращению возможного неблагоприятного влияния нилотиниба на сердечно-сосудистую систему больного ХМЛ.

Дазатиниб

Дазатиниб угнетает многие устойчивые к иматинибу формы BCR-ABL и обладает в 325 раз большей эффективностью, чем иматиниб, при ингибировании BCR-ABL. Он также подавляет некоторые другие киназы, включая семейство Src.

Самой распространенной побочной реакцией/побочным явлением (ПР/ПЯ), связанной с приемом дазатиниба, является плевральный выпот, который выявляют у 28% пациентов. Механизм плеврального выпота недостаточно ясен, но этиологически он не связан с сердечно-сосудистой

патологией. На основании сообщений о высоком количестве лимфоцитов в плевральной жидкости предполагается, что это осложнение может быть иммуноопосредованным.

В 2012 г. по данным Французского регистра легочной гипертензии сообщалось о 9 случаях развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), связанных с использованием дазатиниба. Клинические, функциональные и гемодинамические улучшения наблюдались после прекращения приема дазатиниба. На основании данных регистра было подсчитано, что ЛАГ развивается, по меньшей мере у 0,45% лиц, которые длительно принимают дазатиниб. В 7-летнем исследовании по применению дазатиниба у 670 больных ХМЛ с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью зафиксировано развитие ЛАГ у <3% пациентов.

Дазатиниб также может удлинять интервал QT . Принципы мониторинга и дозирования препарата при удлинении интервала QT аналогичны таковым при применении нилотиниба (рис. 2).

Бозутиниб

Бозутиниб является двойным (Src и ABL) 2G ИТК с минимальной активностью в отношении PDGFR или c-KIT. В проспективных КИ препарат продемонстрировал эффективность в качестве второй и третьей линии терапии у больных ХМЛ с резистентностью к другим ИТК или их непереносимостью. В ретроспективном анализе 2 крупных КИ по использованию бозутиниба не выявлено значимых различий в общей частоте ССС между группами бозутиниба и иматиниба. Частота ССС во время длительной терапии бозутинибом в качестве первой (исследование III фазы), второй и третьей линии (исследование I/II фазы) была относительно низкой. Следует отметить, что пациенты с ССС, принимавшие бозутиниб, получали сопутствующие препараты без необходимости прекращения или прерывания лечения по поводу ХМЛ.

В отличие от нилотиниба, побочные явления при приеме бозутиниба в основном связаны с желудочно-кишечным трактом и включают диарею, тошноту, рвоту и т.д.

Оценка кардиоваскулярного риска и скрининг

ССС атеросклеротического генеза достаточно распространены в общей популяции пациентов с ХМЛ. Для идентификации риска у пациентов, у которых может развиться ССС в течение определенного периода, используют разные модели, например Фремингемскую модель 10-летнего риска ССС. Разработан ряд моделей многомерного риска (табл.) для оценки риска возникновения ССС у здоровых лиц без симптомов. Необходимо отметить, что некоторые из этих моделей риска не учитывают такие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, как инсульт, СН или развитие симптоматических ЗПА.

В последнее время все эти модели риска использовали для прогнозирования ССС у пациентов с ХМЛ, получающих нилотиниб. Важно отметить, что кардиоваскулярные конечные точки, выбранные для этих исследований, весьма отличались от того, что можно было бы прогнозировать при помощи модели риска SCORE. Шкала риска SCORE, по сути, оценивает риск наступления сердечно-сосудистой смерти, а риск нефатальных событий не может быть спрогнозирован. В результате эти модели риска не были должным образом протестированы у больных ХМЛ. Поэтому перед началом лечения пациентов такими ИТК, как нилотиниб, рекомендуется провести скрининг на наличие симптоматической ишемической болезни сердца, ЗПА или СН. Если ССС в анамнезе отсутствуют, то применение шкал оценки риска для пациентов с ХМЛ может помочь онкологам в стратификации риска перед началом лечения ИТК (рис. 3). Выбор наиболее подходящей модели оценки риска зависит от исследуемой группы и ожидаемых результатов (табл.). Общий риск развития ССС должен быть установлен для каждого пациента, и модифицируемые ФР должны быть откорректированы согласно рекомендациям. У пациентов с повышенным риском развития ЗПА следует выполнить мультифакторную оценку наличия симптомов, связанных с физической нагрузкой на ногу, включая хромоту или другие нарушения ходьбы, ишемическую боль в покое и незаживающие раны. Для таких

пациентов до начала терапии ИТК необходимо измерить лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

ЛПИ — это тест, который используется для диагностики ЗПА. Для этого измеряют артериальное давление (АД) на плече и лодыжке. Математическое отношение этих двух значений и составляет показатель ЛПИ:

$$ЛПИ = \frac{АД \text{ (на уровне лодыжки)}}{АД \text{ (на уровне плеча)}}$$

Отношение от 0,90 до 1,30 считается нормой для взрослых, показатели менее 0,8 свидетельствуют о наличии ЗПА. Более низкие показатели (<0,7) позволяют предположить высокую степень тяжести ЗПА.

В новом руководстве по лечению ЗПА в общей популяции рекомендуется (класс IIa) рутинное определение ЛПИ для пациентов с повышенным риском развития ЗПА: 1 — возраст ≥ 65 лет; 2 — возраст 50–64 года и наличие ФР развития атеросклероза; 3 — возраст <50 лет и наличие сахарного диабета, а также 1 дополнительного ФР; 4 — пациенты с атеросклеротическим заболеванием в другом сосудистом русле. Эти рекомендации также могут быть применены к пациентам с ХМЛ для комплексной оценки риска наступления ССС перед началом терапии ИТК.

Как сказано выше, у пациентов, которым назначают дазатиниб, повышается риск развития ЛАГ. У таких пациентов следует тщательно изучать анамнез и проводить клиническую оценку на предмет изначального наличия высокого давления в легочной артерии, например у лиц с заболеваниями легких или тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе, патологией соединительной ткани и врожденными пороками сердца. ЭхоКГ с доплеровским исследованием обеспечивает неинвазивную оценку давления в легочной артерии перед приемом дазатиниба.

Целесообразно выполнять ЭКГ перед началом терапии ИТК, поскольку прием всех их может быть связан с удлинением QT . Электролитные нарушения следует откорректировать и избегать одновременного приема лекарственных средств, которые удлиняют QT .

Профилактика кардиоваскулярных осложнений

Ключевым элементом в профилактике ССС в целом является модификация ФР ССС. Для пациентов с ХМЛ характерна высокая распространенность как ранее существовавших, так и вновь приобретенных ФР сердечно-сосудистых осложнений. Однако среди больных ХМЛ общий сердечно-сосудистый риск не может быть сопряжен исключительно

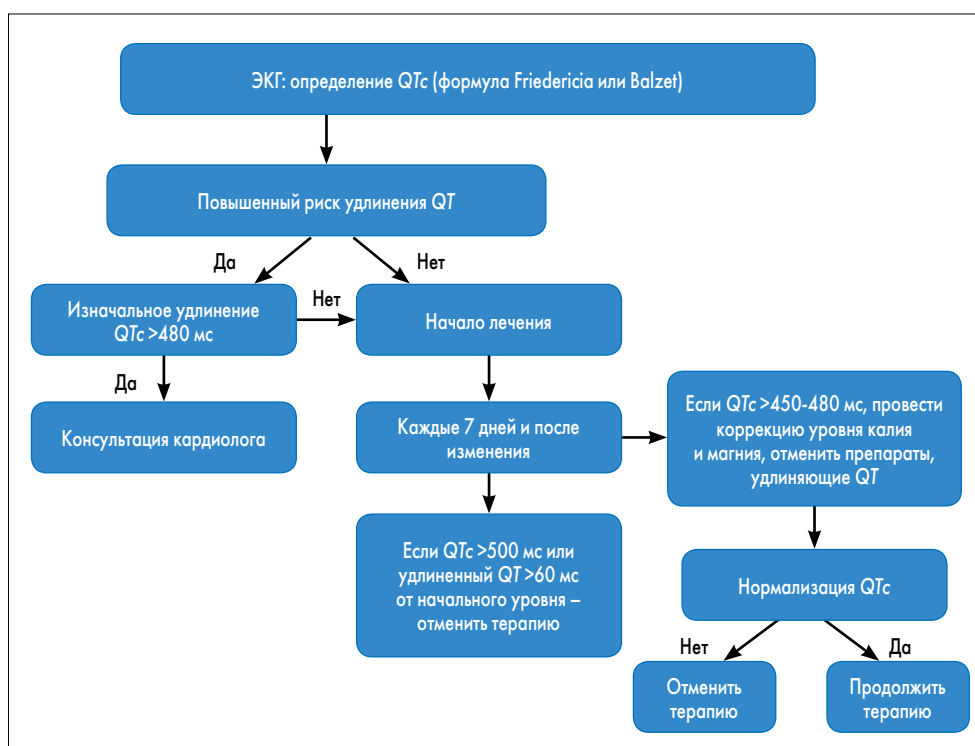


Рис. 2. Схема оценки риска и ведения пациентов с удлинением интервала QT_c

Таблица. Многовариантные модели риска для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе

Модель	Исследуемый показатель									
	Кардиоваскулярная смерть	Нефатальный инфаркт миокарда	Стенокардия напряжения	Нефатальный инсульт	Фатальный инсульт	Транзиторная ишемическая атака	Переменная хромота	СН	Смерть вследствие аритмии	Аневризма аорты
Framingham risk score	+	+	+	+		+	+	+		
SCORE CVD risk score				+				+	+	+
Reynolds CVD risk score	+	+		+						+
ACC/AHA CVD risk score	+	+		+	+					
QRISK risk score	+	+		+		+				+

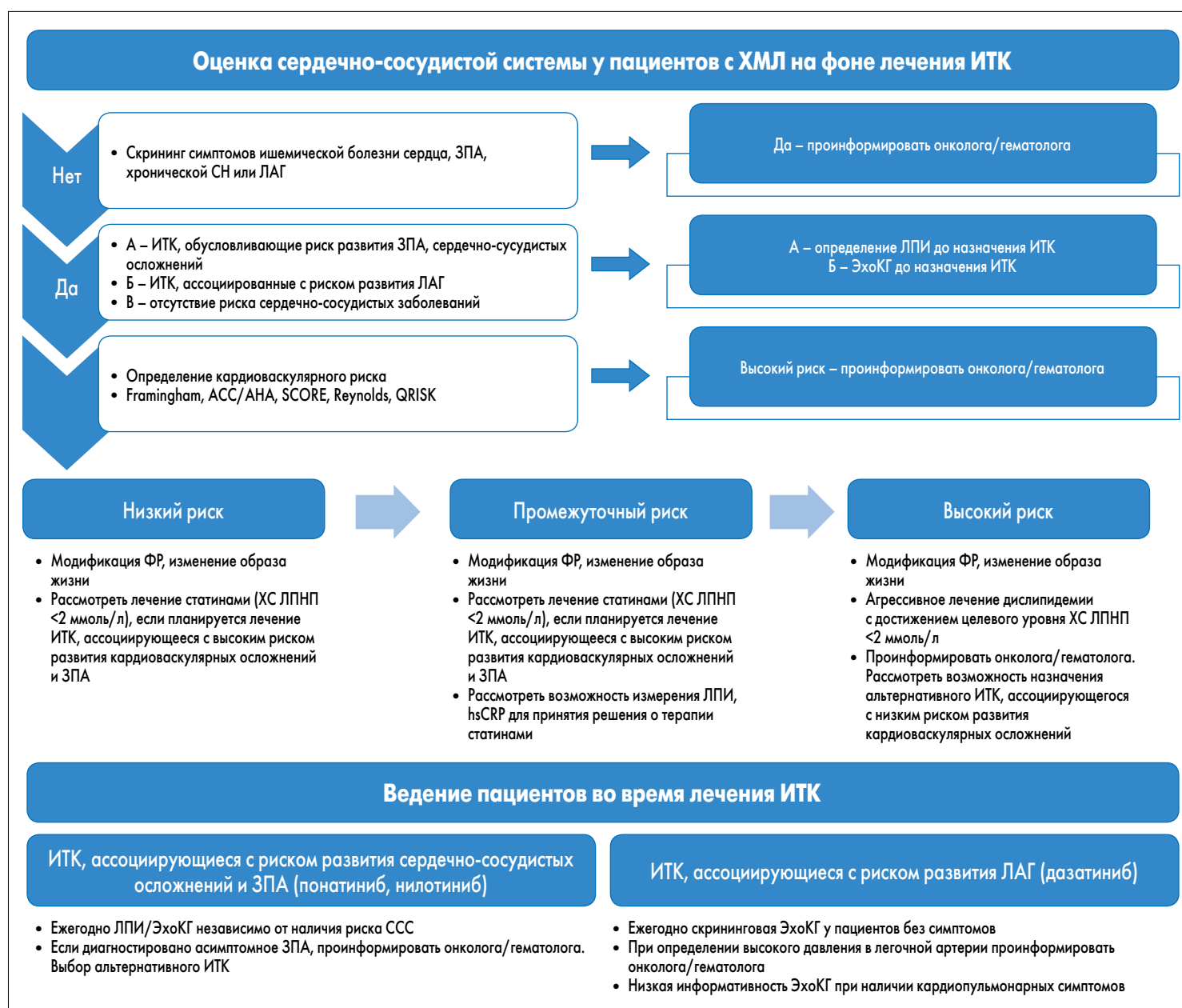


Рис. 3. Оценка функции сердечно-сосудистой системы и ведение больных ХМЛ, принимающих ИТК. ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein

с соответствующими ФР, так как лечение ИТК также может увеличить вероятность развития ССС.

Ингибиторы киназы BCR-ABL воздействуют также на другие киназы, отличные от мишени, что может привести к нецелевой кардиоваскулярной токсичности. Она может представлять собой комбинацию побочных эффектов ИТК как на мишени, так и за их пределами. Однако при использовании одного и того же ИТК у разных пациентов существует вариативность сердечно-сосудистой токсичности. Это говорит о том, что сердечно-сосудистая токсичность ИТК может быть результатом совокупного влияния ФР ССС, генетической предрасположенности и определенных мишеней, на которые воздействуют ИТК.

Профилактика ССС у больных ХМЛ является важной составляющей ведения таких пациентов. От нее может зависеть эффективность терапии, полнота ее проведения и как результат – полное излечение. Поэтому у всех пациентов перед началом терапии следует индивидуализированно оценивать риск наступления возможных ССС. В случае повышенного риска необходимо принять меры по агрессивному управлению модифицируемыми сердечно-сосудистыми ФР. При использовании скрининговых моделей риска следует руководствоваться принципом, что даже у пациентов с низким риском необходимо управлять ФР и откорректировать образ жизни.

Некоторые ИТК, такие как нилотиниб, могут повышать риск возникновения ССС у пациентов с ХМЛ, и это продемонстрировано в ряде КИ. Поскольку нет специфических рекомендаций по профилактике ССС у больных ХМЛ, нужно руководствоваться общими принципами: поддерживать уровень липидов в пределах нормы, нормализовать массу тела, обеспечивать контроль АД, сахарного диабета,

отказаться от курения и злоупотребления алкоголем.

Наблюдение и терапевтические стратегии

У пациентов с ХМЛ и ФР, предрасполагающими к развитию ССС, которые длительно принимают ИТК, точная частота возникновения таких осложнений неизвестна. В настоящее время невозможно провести разграничение между ССС, вызванными применением лекарственного средства и возникающими в результате воздействия ФР. Точная патофизиология сосудистых событий также остается неясной.

Для выявления кардиотоксичности был изучен потенциал сердечных биомаркеров, таких как BNP, NT-proBNP и тропонинов. В настоящее время определение этих биомаркеров дает возможность идентифицировать пациентов, подвергающихся риску возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Одышка, усталость, периферические отеки и плевральный выпот могут быть ПР/ПЯ лечения ИТК, а также и симптомами СН. Например, плевральный выпот является распространенным побочным эффектом, обусловленным приемом дазатиниба, а задержка жидкости – иматиниба. Учитывая общие симптомы и признаки как у пациентов с ХМЛ, которые получают ИТК, так и у пациентов с СН, вполне можно предположить, что натрийуретические пептиды имеют клиническое значение при скрининге, и исключать СН как причину этих симптомов и признаков.

Относительно пациентов, которые получают нилотиниб, сегодня существует экспертное мнение изначально определять ЛПИ и мониторировать данный показатель в процессе лечения. Эксперты European LeukemiaNet рекомендуют проводить мониторинг ЛПИ (или дуплексное

ультразвуковое исследование) каждые 6-12 мес у пациентов, применяющих нилотиниб. ЭхоКГ рекомендована пациентам, которые получают дазатиниб, для мониторинга ЛАГ. Сегодня продолжаются исследования для уточнения интервалов проведения ЭхоКГ. Пациентам, которые получают дазатиниб, Европейское общество кардиологов рекомендует выполнять ЭхоКГ каждые 3 мес; оптимальные интервалы между исследованиями также уточняются.

В настоящее время тактика ведения пациентов, у которых развиваются сердечно-сосудистые осложнения при приеме ИТК, предусматривает изменение плана лечения: прерывание терапии, снижение дозы или использование альтернативных ИТК. Раннее распознавание осложнений и соответствующее вмешательство по их коррекции может дать возможность большему количеству пациентов получить пользу от долгосрочного лечения ИТК. Это еще раз подчеркивает важность в клинической практике первичной профилактики, которая поможет предотвратить сердечно-сосудистые осложнения и даст возможность продолжать терапию до полного излечения.

В стратегии лечения необходимо учитывать лекарственные взаимодействия между ИТК и некоторыми кардиологическими препаратами. ИТК BCR-ABL являются ингибиторами CYP3A4 и могут повышать концентрации препаратов, метаболизируемых этим ферментом, в плазме крови, например дилтиазема, верапамила, симvastатина и аторvastатина. Эти лекарственные средства могут повышать концентрацию в плазме крови иматиниба, дазатиниба и нилотиниба путем ингибирования Р-гликопротеина. Правастатин, розувастатин, ателолол, рамиприл, канесартан, фуросемид и гидрохлортиазид не имеют негативного взаимодействия с иматинибом и нилотинибом и могут

безопасно использоваться одновременно с этими ИТК.

Дазатиниб может вызывать ЛАГ – редкое заболевание вследствие прогрессирующего ремоделирования дистальных легочных артерий. Однако повышение давления в легочной артерии является распространенным явлением и может быть вызвано разными причинами, такими как заболевания левых отделов сердца, легких и хронические тромбоэмболические заболевания. ЛАГ характеризуется повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что в конечном итоге может стать причиной правожелудочковой недостаточности. Дазатиниб может вызывать прекапиллярную ЛАГ, что связано с первичным повышением давления в системе легочной артерии. Пациентов с предполагаемым наличием ЛАГ вследствие приема дазатиниба следует направить к кардиологу для подтверждения ЛАГ, оценки состояния, а также выявления причин увеличения давления в легочной артерии. Обследование с целью оценки степени увеличения давления в легочной артерии следует начинать с выполнения ЭхоКГ, хотя для окончательного диагноза ЛАГ требуется выполнение катетеризации правых отделов сердца, а в случае подтверждения дазатиниб-индуцированной ЛАГ прием препарата следует отменить.

Лечение по поводу индуцированного дазатинибом плеврального выпота включает временное прерывание его приема, снижение дозы или полное прекращение применения препарата. В этом случае можно использовать диуретики и кортикостероиды. Большинство пациентов, принимающих дазатиниб, у которых развилась ЛАГ, имели сопутствующий плевральный выпот. Поэтому у пациентов с возникшим плевральным выпотом необходимо выполнять ЭхоКГ для оценки наличия ЛАГ.

Разработаны рекомендации по мониторингу функции сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих лечение ИТК. Основными рекомендуемыми вмешательствами являются агрессивное управление модифицируемыми ФР и мониторинг функции сердечно-сосудистой системы во время лечения с учетом профиля ПР/ПЯ конкретного ИТК. Клиницистам рекомендуется тщательно собирать анамнез (а именно – о наличии сердечно-сосудистых ФР, перенесенных ССС) и учитывать прием сопутствующих лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с ИТК. Следует выбирать те ИТК, которые не будут утяжелять сопутствующие заболевания. Однако если необходимо выбрать ИТК с заведомо известным риском возникновения ПР/ПЯ, контроль над сопутствующим заболеванием может снизить риск развития осложнений.

Выводы

Сочетание кумулятивных сердечно-сосудистых эффектов ИТК (нилотиниб) и ФР ССС у пациентов с ХМЛ в ряде случаев приводит к возникновению ПР/ПЯ. Оценка профиля сердечно-сосудистой безопасности различных ИТК перед началом лечения является важной задачей. Понимание механизмов кардиоваскулярной токсичности имеет решающее значение для обоснования профилактических стратегий. Учитывая повышенный риск ССС у больных ХМЛ и осложнения, с которыми эти пациенты сталкиваются, тщательная стратификация сердечно-сосудистого риска и наблюдение в динамике должны быть неотъемлемой частью их ведения.

Список литературы находится в редакции.

Статья опубликована при поддержке компании Pfizer.

PP-BOS-UKR-0016

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ — ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Конгрес вписано до «Регистру ініціатив, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проведуть у 2020 році», затвердженого НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

За підтримки: Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації

Організатори: ЛМТ, ЕФ, АССО International

Генеральний партнер: Canon; Офіційний партнер: [Logo]

19–21 травня 2020 року

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ
Виставковий центр АССО International Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б ст. метро «Шулявська»

ВСЬО СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

3 питань участі у виставках:
☎ +380 (44) 206-10-16
@ med@lmt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі:
☎ +380 (44) 206-10-99
@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

ТЕЦЕНТРИК®
Склад: діюча речовина: atezolizumab; 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу.
Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. **Показання.** Лікування пацієнтів з місцевим поширенням або метастатичною уротеліальною карциномою, крім не можна призначити цисплатинісну хіміотерапію або у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії. Лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Фармакологічні властивості.** Атезолізумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. Це вивільняє PD-L1/PD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антипідлізної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогенних тварин, блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту. PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлинноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини. Зв'язування PD-L1 з PD-1 і B7.1-рецепторами, які виявлені на Т-клітинах і антигенпрезентуючих клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності, Т-клітинної проліферації і вироблення цитокінів. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 60 хвилин кожні 3 тижні до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можуть бути введені протягом 30 хвилин. Препарат Тецентрик® не слід вводити внутрішньовенно струмно або болюсно. **Побічні реакції.** Уротеліальна карцинома (Пацієнти з непереносимістю цисплатини, а також з місцевим поширенням або метастатичним уротеліальним раком). Найбільш частими побічними проявами у пацієнтів (≥ 20%) були: втома (52%), зниження апетиту (24%), діарея (24%), нудота (22%). Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 2%) ступеня тяжкості 3–4 були: втома, інфекції сечовивідних шляхів, анемія, діарея, підвищення креатиніну в крові, кишкова непрохідність та ін. **Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ).** Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) були: слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%). Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня (≥ 2%) були задишка, пневмонія, підвищення температури та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо медичного лікарського засобу Тецентрик® міститься у інструкції про застосування (затверджена Наказом МОЗ України 20.03.2017 р. № 295; реєстраційне посвідчення №UA/15872/01/01). Зміни внесені Наказом МОЗ України 24.01.2018 р. № 123

У разі виникнення побічних реакцій під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або при наявності скарги на якість препарату звертайтеся за телефоном: +380 (44) 354 30 40, факсу: +380 (44) 354 30 41 або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com

Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете відправити на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників
Матеріал підготовлено за сприяння ТОВ «Рош Україна»
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я

ТОВ «Рош Україна».
Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.
www.roche.ua

Roche

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця
- О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
- В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- О.О. Колесник, д. мед. н., директор Національного інституту раку
- В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
- В.Г. Майданик, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пассічкова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
- І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, президент НАМН України, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України
- В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак, д. мед. н., заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 521-86-98, 521-86-86
Відділ маркетингу (044) 364-40-16
Відділ передплати та розповсюдження .. (044) 364-40-28
Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м.Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11

Замовлення № 18022020.
Наклад 12 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво KB №14880-3851P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс: 37634
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

ДАЙДЖЕСТ

Синдром вигорання серед онкологів Східної Європи: результати багатонаціонального опитування

Синдром вигорання виникає внаслідок хронічного професійного стресу та включає три компоненти: емоційне виснаження, деперсоналізацію та редукції особистих досягнень. Метою цього дослідження було вивчення поширеності синдрому вигорання серед лікарів-онкологів у країнах Східної Європи та визначення факторів, що сприяють виникненню цього стану.

Методи. Дослідження проводилося шляхом онлайн-опитування від жовтня 2017 по березень 2018 р. В опитуванні взяли участь онкологи (клінічні онкологи, спеціалісти променевої терапії, хіміотерапії, онкохірурги) з 19 країн. Анкета складалася з 30 запитань (включаючи стандартизований тест для визначення синдрому вигорання – опитувальник вигорання Маслача, Maslach Burnout Inventor) та 8 запитань, пов'язаних із демографією. Ризик виникнення синдрому вигорання розраховували за шкалою оцінки медичних працівників.

Результати. У дослідженні взяли участь 637 онкологів. Загалом 28% респондентів мали низький або помірний ризик розвитку синдрому вигорання, 72% – високий. У 44% онкологів виявлено високий ризик емоційного виснаження, у 28,7% – деперсоналізації та у 47,3% – зниження особистої успішності. Ризик емоційного виснаження був асоційований з жіночою статтю респондентів. Ризик деперсоналізації був вищим серед клінічних онкологів та радіологів, тоді як ризик редукції особистих досягнень корелював з такими факторами, як тривалість роботи в зазначеній сфері, частота летальних випадків у практичній діяльності, кількість наявних онкологів. За результатами логістичного регресійного аналізу, синдром вигорання значною мірою асоціювався з рівнем смертності пацієнтів від раку та нетривалим досвідом роботи.

Висновки. Синдром вигорання – поширене явище серед лікарів-онкологів у Східній Європі, найуразливішою категорією є молоді спеціалісти. Для вирішення цього питання слід вживати профілактичних заходів з метою запобігання дії факторів, які негативно впливають на оптимальне надання медичної допомоги та становлять загрозу здоров'ю та добробуту онкологів.

Kust D., Murgic J., Vukovic P. et al. Oncologist Burnout Syndrome in Eastern Europe: Results of the Multinational Survey.

CO Oncology Practice. Published online January 29, 2020.

<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.19.00470>

Переклала з англ. Ілона Цюпа

Аспирин уменьшает риск смерти пожилых людей от онкозаболевания

По данным группы исследователей, возглавляемой экспертами из Национального института онкологии в Роквилле (США), у пожилых людей, принимающих небольшую дозу аспирина три и более раз в неделю, снижается риск смерти от любой причины, в том числе от онкозаболевания. Результаты исследования опубликованы в JAMA Network Open.

Были проанализированы данные 146 152 человек старше 65 лет из исследования по скринингу рака простаты, яичника, легкого и колоректального рака. Средний период наблюдения составил 12,5 года (1 822 164 человеко-лет). У участников, принимавших аспирин 1-3 раза в месяц, снизился риск смерти от любой причины (относительный риск – ОР – 0,84) и от злокачественных новообразований (ОР 0,87). А еженедельный прием аспирина 3 или более раз сократил угрозу летальных исходов от любых причин (ОР 0,81), любого онкозаболевания (ОР 0,85), опухоли органов желудочно-кишечного тракта (ОР 0,75) и колоректального рака (ОР 0,71).

Прием аспирина 3 или более раз в неделю пожилыми людьми с индексом массы тела 20-24,9 снижал угрозу смерти от любой причины (ОР 0,82) и от любой злокачественной опухоли (ОР 0,86).

Сердечно-сосудистые осложнения увеличивают риск развития онкозаболеваний

У пациентов, перенесших сердечно-сосудистые осложнения, повышен риск развития злокачественных новообразований. К такому заключению пришла группа ученых под руководством экспертов из Массачусетской больницы общего профиля. Результаты исследования были представлены на научном заседании Американской кардиологической ассоциации (АНА, 2019) в Филадельфии.

Рассмотрены данные 12712 участников (средний возраст – 51 год) исследования Framingham Heart Study, которое длилось почти 15 лет, без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или онкозаболеваний на исходном уровне. В качестве измерения угрозы ССЗ применили оценку 10-летнего риска развития атеросклеротических ССЗ (ASCVD).

В процессе наблюдения было зарегистрировано 1670 случаев образования злокачественных опухолей (в 19% случаев – рак органов желудочно-кишечного тракта, в 18% – молочной железы, в 16% – простаты, в 11% – легкого). Исследователи обнаружили следующее:

- факторы риска ССЗ, включая возраст, пол, высокое артериальное давление и статус курения, были непосредственно связаны с риском развития злокачественных новообразований;
- у пациентов с ASCVD 20% и выше риск возникновения любого онкозаболевания был минимум в 3 раза больше, чем у участников с ASCVD, равным 5% и ниже;
- у людей, которые в ходе испытания пережили сердечно-сосудистые осложнения, риск развития злокачественных опухолей впоследствии был в 7 раз выше;
- пациенты с высоким уровнем мозгового натрийуретического гормона NT-proBNP (биомаркера, зачастую повышающегося при сердечной недостаточности) также были в большей степени подвержены угрозе развития онкозаболевания.

Как отметила ведущий исследователь доктор Эмили Лау, у ССЗ и злокачественных опухолей есть много общих факторов риска, включая употребление табака, неправильное питание и недостаток физической активности. По мнению экспертов, следующим шагом должно стать выявление биологических механизмов, определяющих связь между онкозаболеваниями и патологией сердечно-сосудистой системы.

По материалам <https://medvestnik.ru>

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28 (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 405 грн
 - на 6 місяців – 810 грн
 - на 12 місяців – 1620 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 570 грн,

на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн

на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Генерала Шаповала, 2

Відділ передплати:

тел.: + 380 (44) 364-40-28,

e-mail: podpiska@health-ua.com

www.health-ua.com

Анотація
«Медична газета
«Здоров'я України»
з 2003 року

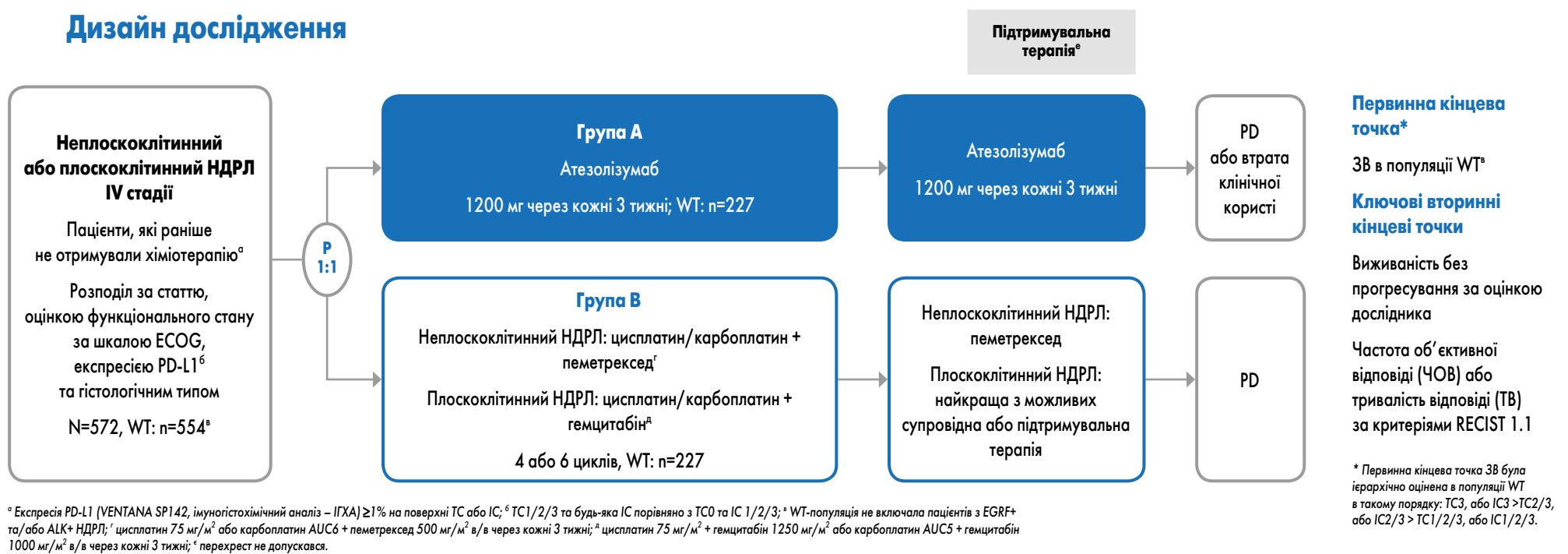
www.health-ua.com

IMpower110: монотерапія атезолізумабом покращує загальну виживаність хворих на недрібноклітинний рак легені IV стадії з високою експресією PD-L1

З 27 вересня по 1 жовтня 2019 року у м. Барселона (Іспанія) проходив Конгрес Європейського товариства медичної онкології (ESMO). Це масштабний щорічний форум, під час якого клініцисти, дослідники, представники фармацевтичної індустрії та організації пацієнтів з усього світу традиційно обговорюють останні наукові досягнення у галузі діагностики та лікування злоякісних новоутворень та можливості їх якнайшвидшого впровадження в клінічну практику. Цього року істотна кількість виступів і поданих резюме наукових робіт була присвячена різноманітним аспектам лікування такого поширеного онкологічного захворювання, як рак легені. Зокрема, увагу вчених і клініцистів привернули результати проміжного аналізу показників загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (НДРЛ), які були отримані у дослідженні IMpower110 та вперше представлені під час цього конгресу міжнародною групою дослідників (D. Spigel et al. IMpower110: Interim OS Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (atezo) vs Platinum-Based Chemotherapy (chemo) as 1L Treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC ESMO 2019. Abstract and oral #LBA78).

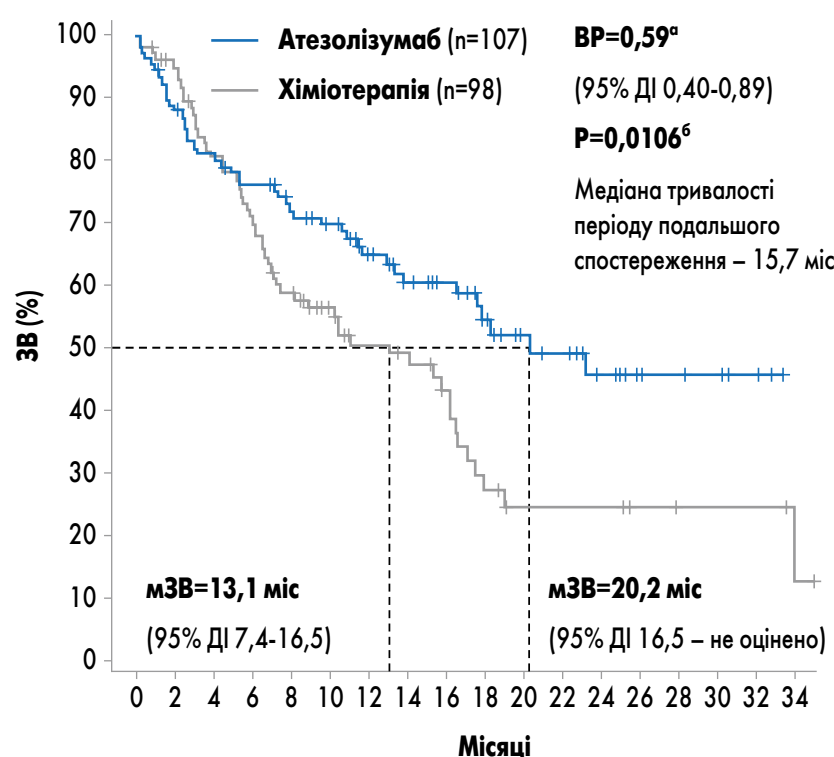
Сьогодні інгібітори ліганду білка запрограмованої клітинної смерті-1 (PD-L1) у режимі монотерапії або в комбінації з двокомпонентною хіміотерапією на основі препаратів платини (± бевацизумаб) застосовуються у першій лінії лікування при НДРЛ. При цьому одним із факторів вибору препаратів є визначення експресії PD-L1. Для пацієнтів, яким з певних причин не може бути проведена комбінована терапія, монотерапія інгібіторами PD-L1 залишається одним із варіантів лікування. У дослідженні IMpower110 оцінено застосування атезолізумабу у першій лінії терапії при позитвному статусі експресії PD-L1 незалежно від гістологічного типу пухлини.

Дизайн дослідження



Ефективність

ЗВ у популяції TC3/IC3 WT



Монотерапія атезолізумабом продемонструвала значне покращення ЗВ у популяції TC3/IC3 WT.

Огляд даних щодо ефективності

	TC3 або IC3 WT		TC2/3 або IC2/3 WT		TC1/2/3 або IC1/2/3 WT	
	Група А	Група В	Група А	Група В	Група А	Група В
n	107	98	166	162	277	277
мЗВ, міс (95% ДІ)	20,2 (16,5-НО)	13,1 (7,4-16,5)	18,2 (13,3-НО)	14,9 (10,8-16,6)	17,5 (12,8-23,1)	14,1 (11,0-16,6)
BP^а (95% ДІ)	0,59 (0,40-0,89)		0,72 (0,52-0,99)		0,83 (0,65-1,07)	
6-місячна ЗВ, % (95% ДІ)	76,3 (68,2-84,4)	70,1 (60,8-79,4)	79,3 (73,1-85,5)	76,1 (69,3-82,8)	76,2 (71,1-81,3)	75,7 (70,5-80,9)
12-місячна ЗВ, % (95% ДІ)	64,9 (55,4-74,4)	50,6 (40,0-61,3)	60,7 (52,6-68,7)	56,0 (47,7-64,3)	57,6 (51,2-64,0)	54,3 (47,7-60,8)
Вживаність без прогресування (ВБП)^а, міс (95% ДІ)	8,1 (6,8-11,0)	5,0 (4,2-5,7)	7,2 (5,6-8,7)	5,5 (4,4-5,7)	5,7 (5,5-7,2)	5,5 (4,6-5,7)
BP^г (95% ДІ)	0,63 (0,45-0,88)		0,67 (0,52-0,88)		0,77 (0,63-0,94)	
ЧОВ, %	38,3	28,6	30,7	32,1	29,2	31,8
ТВ, міс (діапазон)	НО (1,8-29,3 ^а)	6,7 (2,6-23,9 ^а)	НО (1,8-29,3 ^а)	5,8 (2,6-23,9 ^а)	НО (1,8-29,3 ^а)	5,7 (2,4-23,9 ^а)

Межа тестування ЗВ не була подолана в популяції TC2/3 або IC2/3 WT. Отже, популяція TC1/2/3 або IC1/2/3 WT не була формально протестована.
^а Стратифікований; ^б стратифікований логранговий; ^г за оцінкою дослідника за критеріями RECIST 1.1; ^д лише з метою опису; ^е цензуровано. НО – не оцінено.



Н О В И Н И

В Україні запрацює комплексна система трансплантації

Законопроект № 2457, який 20 грудня 2019 р. ухвалила Верховна Рада, запровадить в Україні комплексну систему трансплантації. Це дозволить зберегти багато життів українців без необхідності робити дорогі операції за кордоном. Прийнятий закон, що регулює питання трансплантації анатомічних матеріалів людині, не лише гармонізує національне законодавство з міжнародним і низить зарегульованість процедур, а й автоматизує процеси завдяки поступовому запровадженню Єдиної державної інформаційної системи трансплантації органів і тканин.

З початку 2020 р. в Україні розпочнуть проводити операції з трансплантації органів, які раніше відбувалися за кордоном і потребували значних коштів, в тому числі і державних. Трансплантацією матимуть право займатися заклади, які відповідають критеріям і матимуть ліцензію на медичну практику за спеціальністю «трансплантологія», без необхідності долати бюрократичні перешкоди, щоб потрапити в переліки чи постанови для права здійснювати трансплантацію. Розглядається можливість залучення фахівців з інших закладів охорони здоров'я для діагностики смерті мозку в заклади, де відсутні відповідні фахівці чи обладнання.

«Запровадження саме системи трансплантації в Україні – це значний крок уперед для збереження життя українців... В Україні для старту цієї системи та проведення операцій достатньо лікарів, які мають необхідні сертифікати на проведення відповідних операцій. Тож вже з наступного року близько 5 тисяч людей, які на рік потребують таких операцій, зможуть поступово отримати необхідну медичну допомогу в Україні», – повідомив заступник міністра охорони здоров'я України Дмитро Коваль.

Для масштабного запровадження системи трансплантації передбачена автоматизація процесів, яку буде реалізовано через використання Єдиної державної інформаційної системи трансплантації (ЄДІСТ). Наразі завершується комплекс підготовчих процедур для запуску системи, після завершення яких, орієнтовно з квітня 2020 р., лікарі зможуть користуватися системою в ЄДІСТ у дослідному режимі, а самі операції з трансплантації до цього будуть проводитись у звичайному режимі. Запуск системи для обов'язкового використання відбудеться з січня 2021 р.

«Наша мета – не одна чи п'ять операцій, а система, за якої їх можна буде робити сотнями, система, кожен крок якої буде прозорим, зрозумілим і не викликати сумнівів у людей. Адже наступного року у кожного українця з'явиться можливість висловити згоду на донорство і рятувати життя. Ми сподіваємося, що наше суспільство підтримає цей світовий підхід», – сказав Д. Коваль.

ДП «Медичні закупівлі України» розпочне закупівлі лікарських засобів і медичних виробів за державні кошти

Постанова Кабінету Міністрів України дозволить ДП «Медичні закупівлі України» почати перебирати на себе функцію закупівельника, приватним закладам охорони здоров'я отримувати ліки та медичні вироби, закуплені за бюджетні кошти, а також можливість закуповувати ліки поза Національним переліком.

Опубліковано Постанову Кабінету Міністрів України «Деякі питання забезпечення функціонування ефективної системи закупівель лікарських засобів, медичних виробів, допоміжних засобів та інших товарів медичного призначення» від 27.11.2019 № 1172.

Цією Постановою затверджено «Порядок використання коштів, передбачених у Державному бюджеті для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я». Це ще один крок до створення ефективної системи централізованих закупівель лікарських засобів і медичних виробів. Вказаним Порядком впроваджуються такі новації:

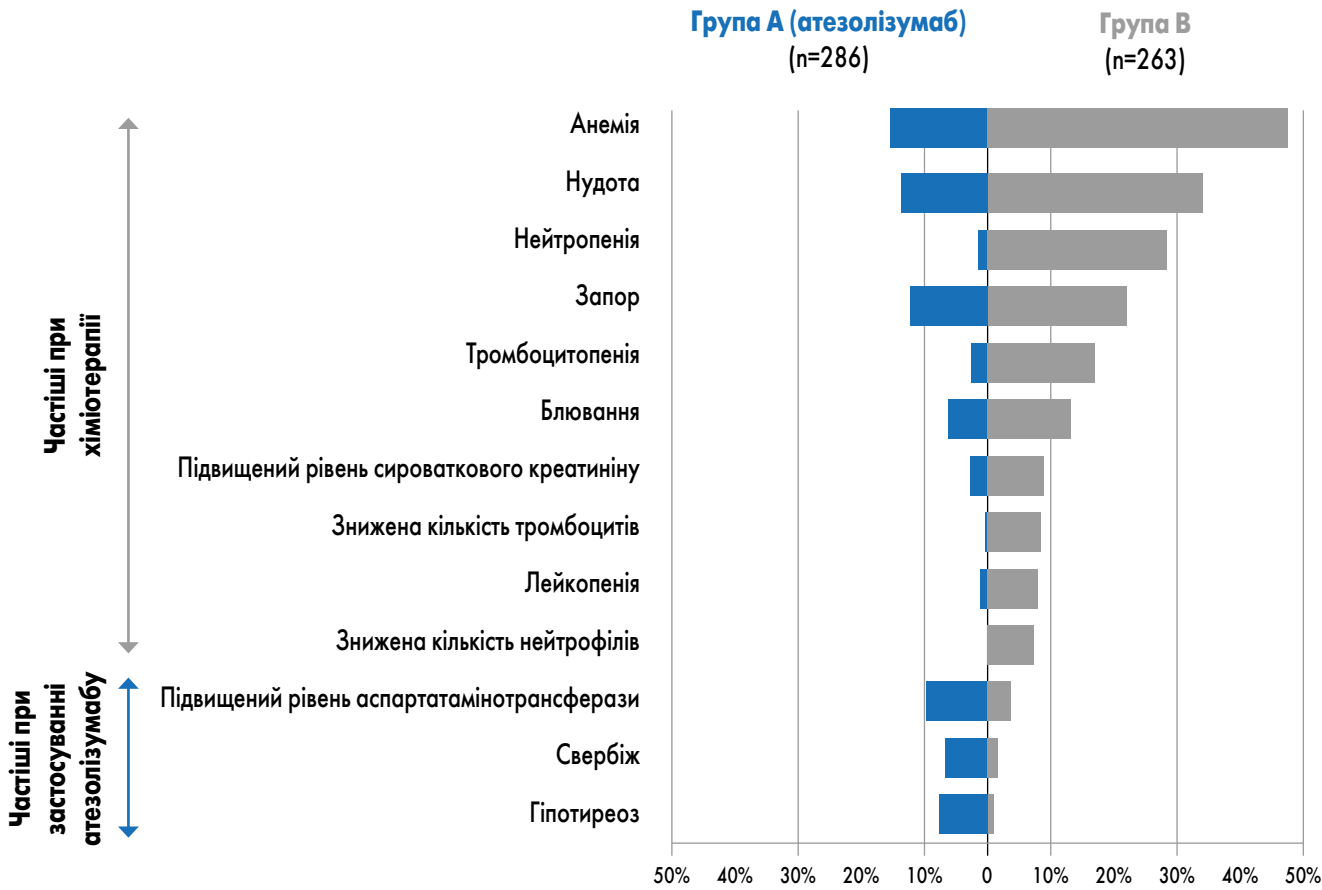
- залучення ДП «Медичні закупівлі України» до закупівель медичних товарів за кошти Державного бюджету та надання йому статусу одержувача бюджетних коштів;
- передача МОЗ України функції з закупівель медичних товарів до стратегічного закупівельника, яким визначено ДП «Медичні закупівлі України»; у 2020 р. державне підприємство почне виконувати цю функцію, поступово перебираючи на себе закупівлі від спеціалізованих організацій (UNDP, UNICEF, Crown Agents), які закуповують ліки та медичні вироби для України з 2015 р.;
- заплановано розроблення наказу МОЗ України, у якому буде детально описано алгоритм забезпечення пацієнтів медичними товарами, зокрема у частині формування номенклатури закупівель, розподілу коштів між напрямками закупівель і процес визначення та коригування потреб;
- приватні заклади охорони здоров'я зможуть отримувати лікарські засоби та медичні вироби, закуплені за бюджетні кошти, у разі укладання договорів про медичне обслуговування населення з Національною службою здоров'я України;
- дозвіл закуповувати лікарські засоби поза Національним переліком основних лікарських засобів за умови створення регіональних цільових програм та після проведення оцінки медичних технологій. Таким чином буде розширена сфера застосування оцінки медичних технологій як інструменту для прийняття управлінських рішень.

Крім того, внесено низку технічних змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України, що стосуються формування цінової політики на лікарські засоби та вироби медичного призначення, які закуповуються за кошти Державного бюджету України.

<https://moz.gov.ua/>

Безпека

Всі небажані явища



Пов'язані з лікуванням небажані явища

Частота, %	Група А (n=286)	Група В (n=263)
Будь-який ступінь	60,5%	85,2%
Ступінь 3/4	12,9%	44,1%
Серйозні небажані явища	8,4%	15,6%
Ступінь 5	0%	0,4%
Небажані явища, які призвели до припинення будь-якого лікування	6,3%	16,3%

Не спостерігалось жодних нових небажаних явищ.

У дослідження IMpower110 було включено 572 пацієнти, які раніше не отримували хіміотерапію та мали IV стадію неплодоклітинного або плоскоклітинного НДРЛ з експресією PD-L1 на клітинах пухлини (tumor cell, TC) або на імунних клітинах, що інфільтрують пухлину (immune cell, IC), вимірювані прояви захворювання згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST 1.1) та з оцінкою 0-1 загального функціонального стану онкологічного хворого за шкалою ECOG.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання атезолізумабу в дозі 1200 мг внутрішньовенно (в/в) через кожні 3 тижні (група А) або проведення хіміотерапії на основі препарату платини (група В; 4 або 6 циклів тривалістю 21 день кожен). У групі В пацієнти з неплодоклітинним НДРЛ отримували цисплатин у дозі 75 мг/м² площі поверхні тіла або карбоплатин AUC6 + пеметрексед 500 мг/м² в/в через кожні 3 тижні. Пацієнтам з плоскоклітинним НДРЛ у групі В вводили цисплатин у дозі 75 мг/м² + гемцитабін у дозі 1250 мг/м² або карбоплатин AUC5 + гемцитабін 1000 мг/м² в/в через кожні 3 тижні. Факторами стратифікації були стать, загальний функціональний статус за шкалою ECOG, гістологічна картина та PD-L1-статус. Первинна кінцева точка – ЗВ – представлена 3 показниками: медіаною ЗВ, 6- та 12-місячною ЗВ. Вона оцінювалася у пацієнтів з відсутністю мутацій у генах EGFR/ALK («дикий» тип, WT), розділених на такі підгрупи залежно від рівня експресії PD-L1 на поверхні TC або IC: TC3 або IC3 (високий рівень експресії), потім – TC2/3 або IC2/3 (середній і високий рівень експресії), потім – TC1/2/3 або IC1/2/3 (будь-який рівень експресії).

Висновки

Монотерапія атезолізумабом продемонструвала статистично достовірне покращення ЗВ в популяції TC3 або IC3 WT порівняно з хіміотерапією на основі препаратів платини.

ЗВ при TC3/IC3

BP 0,59
P=0,0106

Атезолізумаб забезпечив покращення ВБП та ЧОВ в популяції TC3 або IC3 WT.

Атезолізумаб є дуже перспективним варіантом першої лінії лікування у пацієнтів з НДРЛ і високим рівнем експресії PD-L1.

Відповідно, три популяції первинної оцінки ефективності лікування включали:

- 554 пацієнти з TC1/2/3 або IC1/2/3 WT;
- 328 пацієнтів з TC2/3 або IC2/3 W;
- 205 пацієнтів з TC3 або IC3 WT.

У популяції TC3 або IC3 WT монотерапія атезолізумабом сприяла достовірному збільшенню медіани ЗВ на 7,1 міс (відносний ризик – BP – 0,595; P=0,0106) порівняно з хіміотерапією; медіана періоду спостереження складала 15,7 міс. Пов'язані з лікуванням небажані явища оцінювали та порівнювали у 286 пацієнтів групи А та 263 пацієнтів групи В. Пов'язані з лікуванням небажані явища (ПЛНЯ), зокрема ПЛНЯ 3-4 ступеня, були зареєстровані у 60,5 (група А), 85,2 (група В), 12,9 (група А) та 44,1% (група В) пацієнтів відповідно.

Таким чином, при проведенні цього проміжного аналізу результатів дослідження IMpower110 було констатовано досягнення первинної кінцевої точки ЗВ зі статистично достовірним і клінічно значущим її покращенням у популяції з високим рівнем експресії PD-L1 (TC3 або IC3 WT).

Spigel D et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of Atezolizumab (Atezo) vs platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line (1L) treatment (TX) in PD-L1-selected NSCLC. ESMO.2019 (Abstract LBA78).

Підготувала Олена Зотова



Ефективність і переносимість лейпрореліну ацетату (Елігард) у рутинній практиці у Німеччині

Узагальнені дані двох проспективних неінтервенційних досліджень із застосуванням депо-форм препарату для введення 1 раз на 3 або 6 місяців у пацієнтів із поширеним раком передміхурової залози

У Німеччині рак передміхурової залози є найпоширенішим типом раку у чоловіків. Так, у 2016 р. виявлено 66 900 нових випадків цієї пухлини [1]. Рак передміхурової залози також є третьою за частотою причиною смерті від раку у чоловіків [1]. Оскільки рак передміхурової залози є андрогензалежним новоутворенням [2-4], андрогенна депривація (АД), спрямована на зниження сироваткового рівня тестостерону, протягом кількох десятиліть є стандартним методом лікування поширених гормоночутливих пухлин, а також рекомендується у випадках резистентності до кастрації [5, 6].

АД все частіше використовується у пацієнтів з більш ранніми стадіями захворювання та осіб із повторним підвищенням рівня простатичного специфічного антигену (ПСА) після радикальної простатектомії чи променевої терапії. АД можна призначати як монотерапію або як складову мультимодального підходу [5, 6].

Досягти АД можна шляхом застосування агоністів лютетотропін-рилізінг-гормону (ЛРГ) тривалої дії на кшталт лейпрореліну ацетату (ЛА), бусереліну ацетату, гозереліну ацетату чи триптореліну ацетату [5, 6]. Ці синтетичні аналоги ЛРГ стимулюють відповідні рецептори у гіпофізі, індукуючи секрецію лютетізувального та фолікулостимулювального гормонів. Останні, у свою чергу, стимулюють вироблення тестостерону яєчками, що на початку лікування може призводити до минушого зростання рівня цього гормону. Тривалий вплив агоністів ЛРГ запускає механізм негативного зворотного зв'язку, що призводить до зниження відповіді рецепторів ЛРГ та зменшення виділення лютетізувального та фолікулостимулювального гормонів, і, відповідно, зумовлює зниження секреції тестостерону. Впродовж 2-4 тиж лікування у більшості пацієнтів досягається рівень тестостерону, що відповідає посткастраційному (традиційно визначається як <50 нг/дл, хоча останнім часом пропонуються показники <20 нг/дл), тобто після двобічної орхіектомії [5, 6].

Раніше лікування агоністами ЛРГ передбачало щоденні підшкірні ін'єкції, однак сьогодні наявні депо-форми, дія яких триває упродовж 1, 2, 3, 4, 6 та 12 міс. Елігард («Астеллас Фарма», Німеччина) є депо-формою, що містить діючу речовину ЛА та біодеградувальну полімерну матрицю (систему доставки Atrigel®).

Оскільки дані клінічних досліджень обмежені суворими критеріями включення та виключення, існує потреба в отриманні інформації з щоденної клінічної практики. Тому автори цього аналізу узагальнили дані двох неінтервенційних досліджень, проведених з метою оцінювання ефективності та переносимості депо-форм ЛА для застосування через 3 та 6 міс, у гетерогенній популяції пацієнтів. Загалом у включених до цього аналізу дослідженнях взяли участь 1906 пацієнтів, що робить цей аналіз найбільш масштабним із проведених у рутинній клінічній практиці на даний момент.

Матеріали та методи

У цьому огляді представлено узагальнені дані двох проспективних відкритих неінтервенційних досліджень ЛА, проведених у Німеччині з січня 2007 р. по грудень 2009 р. У цих дослідженнях пацієнти протягом 12 міс отримували лікування депо-формами ЛА із введенням через 3 міс (n=633) або 6 міс (n=1273). У дослідження були включені дорослі пацієнти (віком від 18 років) із поширеним гормоночутливим раком передміхурової залози, яким була показана АД. Критерії виключення та обмежень за часом після встановлення діагнозу, ступенем чи стадією розвитку пухлини не було. Пацієнти отримували депо-форми ЛА (Елігард) у дозі 22,5 мг (введення 1 раз на 3 міс) або 45 мг (1 раз на 6 міс). Спостереження тривало 12 міс.

Як первинна кінцева точка розглядався рівень сироваткового ПСА через 12 міс лікування. Цей показник визначали на початку дослідження та через кожні 3 міс (у пацієнтів, що отримували ЛА у дозі 22,5 мг) чи 6 міс (45 мг) протягом 12 міс.

Результати

Були проаналізовані дані 1906 пацієнтів. Медіана віку склала 75 років, медіана часу після встановлення діагнозу – 11,2 міс. Метастази у кістках були у 8% учасників, інші віддалені метастази – у 1,3%, метастази у лімфатичних вузлах – у 2%. У 58,5% учасників діагностували коморбідні стани, у більшості випадків – кардіоваскулярні захворювання.

Попередньо гормональну терапію отримували 43,2% учасників дослідження. Клінічно значущих відмінностей між пацієнтами, що раніше не зазнавали АД, хворими, які вже лікувалися ЛА, та особами, що приймали інші агоністи ЛРГ, не зафіксовано.

Таблиця. Вміст ПСА (початковий, через 6 та 12 міс лікування ЛА) в окремих дослідженнях ЛА при введенні 1 раз на 3 та 6 міс, а також узагальнені показники

Показник	ЛА для введення 1 раз на 3 міс (n=553)	ЛА для введення 1 раз на 6 міс (n=1134)	Узагальнені дані (n=1698)
Вихідний рівень			
Середнє арифметичне ± стандартне відхилення, нг/мл	76,27±418,04	81,3±636,78	79,76±572,66
Медіана (розмах)	13,8 (6,0-38,3)	11,5 (4,8-27,3)	12,0 (5,3-31,0)
Через 6 міс			
Середнє арифметичне ± стандартне відхилення, нг/мл	6,84±52,08	8,34±51,03	8,16±53,16
Медіана (розмах)	0,6 (0,1-2,2)	0,7 (0,1-2,4)	0,6 (0,1-2,4)
Через 12 міс			
Середнє арифметичне ± стандартне відхилення, нг/мл	17,4±183,91	15,06±106,94	15,92±136,69
Медіана (розмах)	0,5 (0,1-2,0)	0,5 (0,1-1,9)	0,5 (0,1-1,9)

Основним показанням до призначення депо-форм ЛА у цьому дослідженні був місцевопоширений рак передміхурової залози (42,1%), іншими – неможливість проведення радикальної простатектомії чи променевої терапії (28,2%), підвищення вмісту ПСА після радикальної простатектомії (13,5%) чи променевої терапії (8,1%), наявність віддалених метастазів (12,9%) або метастазів у лімфатичних вузлах (5,6%). У 58,4% пацієнтів ЛА призначали як монотерапію, 34,3% хворих отримували комбіноване лікування ЛА та антиандрогенним препаратом (бікалутамідом – 14,7%; флутамідом – 12,2%; ципротероном ацетатом – 4,7%; золедроновіою кислотою – 8%) або хіміотерапевтичним агентом (естрамустином – 0,7%, доцетакселом – 0,4%).

12-місячний курс лікування не закінчили 129 (6,8%) пацієнтів, 28 з яких померли, 22 не з'явилися на контрольний візит, 15 відзначили недостатній терапевтичний ефект, а 4 припинили терапію у зв'язку з побічними ефектами. В інших випадках причини припинення лікування залишилися невідомими.

Таким чином, відомості про рівень ПСА у повному обсязі були отримані у 1698 пацієнтів. Упродовж періоду спостереження медіана сироваткового ПСА знизилася на 96% – з 12,0 до 0,5 нг/мл. Це зниження було зрівняним у групах ЛА при введенні 1 раз на 3 та 6 міс (з 13,8 до 0,5 нг/мл та з 11,5 до 0,5 нг/мл відповідно; табл.). Аналіз зниження вмісту ПСА також не виявив залежності від попереднього лікування.

Побічні ефекти відзначали у 167 (8,8%) пацієнтів. Нетяжкі побічні ефекти розвинулися у 109 (5,7%) учасників; найчастішими з них були біль у місці ін'єкції (2,3%) та відчуття припливу жару (1,6%). Побічні ефекти були визнані лікарем як точно або імовірно пов'язані з лікуванням ЛА в 1,3% учасників. Тяжкі побічні реакції виявляли у 3,0% хворих. У пацієнтів із цими реакціями було зафіксовано 14 смертей, переважно пов'язаних з основним захворюванням та розвитком поліорганної недостатності. Кардіоваскулярні тяжкі побічні реакції включали цереброваскулярні події (n=6), серцеву недостатність (n=5), колапс (n=4) тощо. Однак достовірно пов'язаним із лікуванням ЛА було визнано лише один випадок тяжкої побічної реакції.

Обговорення

Це дослідження становить собою найбільший наявний на сьогодні аналіз ефективності та переносимості ЛА при раку передміхурової залози у рутинній клінічній

практиці. Цей аналіз узагальнює дані двох неінтервенційних досліджень, що включали 1906 пацієнтів.

З часу виведення ЛА на фармацевтичний ринок було опубліковано результати трьох неінтервенційних досліджень, присвячених застосуванню агоністів ЛРГ у щоденній клінічній практиці: французького дослідження ELIRE (форми для введення через 3 та 6 міс) [11], бельгійського дослідження MANTA (введення через 1 та 3 міс) [12] та німецького неінтервенційного дослідження (введення через 6 міс) [10].

Результати зазначеного узагальненого аналізу продемонстрували істотне зниження медіани ПСА (на 96%) через 12 міс регулярного введення депо-форм ЛА 1 раз на 3 та 6 міс (табл.).

Тоді як клінічні дослідження демонструють ефективність і переносимість ліків у однорідних популяціях пацієнтів, що відповідають чітким критеріям включення та виключення, дослідження рутинної клінічної практики охоплюють набагато ширше коло хворих. Порівняно з учасниками ключових випробувань ЛА, популяція пацієнтів цього аналізу була значно більш гетерогенною і характеризувалася відмінностями у властивостях пухлин, показаннях до призначення ЛА, коморбідних станах. Така гетерогенність віддзеркалена також у верхній межі рівня ПСА у хворих, включених у це дослідження (0,02-17300 нг/мл), порівняно з базисними випробуваннями (форма для введення через 3 міс: 0,2-5270 нг/мл; через 6 міс: 0,19-2284 нг/мл) [7, 8].

На відміну від клінічних досліджень, значна кількість пацієнтів отримувала ЛА у поєднанні з антиандрогеном, бісфосфонатом чи хіміотерапевтичним препаратом. Також не було жодних обмежень стосовно попереднього проведення гормонотерапії, тоді як у клінічних дослідженнях вимагалось ≥3 міс перерви після попереднього лікування [7, 8]. До цього аналізу було включено хворих, яким виконували АД раніше або на момент початку дослідження. Нижчий початковий рівень ПСА у пацієнтів, які раніше отримували лікування, ніж у хворих, які ніколи не лікувалися, свідчить, що перерва між попередньою терапією та призначенням депо-форм ЛА була порівняно нетривалою.

Середні показники та медіана рівня ПСА у цьому аналізі різко відрізнялися, що зумовлено значною варіабельністю початкових даних. Оскільки у базисних дослідженнях депо-форм ЛА [7, 8] представлено середні значення, а у цьому аналізі – медіани, безпосередньо порівнювати отримані результати неможливо. Однак результати цього аналізу демонструють, що у більшості пацієнтів депо-форми ЛА для введення 1 раз на 3 та 6 міс здатні ефективно знижувати рівень ПСА незалежно від статусу попереднього лікування агоністами ЛРГ.

Побічні реакції у цьому дослідженні фіксували рідше, ніж у попередніх клінічних випробуваннях [7, 8]. Передусім була зареєстрована менша кількість припливів жару та реакцій у місці ін'єкції. Потенційними поясненнями цього факту можуть бути одночасне призначення антиандрогенів, які здатні знижувати частоту припливів [5, 6], приблизно у третині випадків; застосування інших гормонотерапевтичних препаратів на початку лікування депо-формами ЛА; менша кількість повідомлень про подібні реакції, оскільки у рутинній клінічній практиці лікарі вважають такі прояви нормою.

У зв'язку з тим, що до цього аналізу було включено неінтервенційні дослідження, отримані дані не є такими всеохоплюючими, як результати рандомізованих контрольованих досліджень, однак аналіз застосування ЛА у широкій популяції пацієнтів може краще відображати ефекти цього препарату у щоденній клінічній практиці.

Висновки

У цьому дослідженні виявлено високу ефективність (за сироватковим рівнем ПСА) та хорошу переносимість депо-форм ЛА для введення через 3 та 6 міс у широкій популяції пацієнтів, у тому числі у хворих, що раніше не лікувалися, та пацієнтів, котрі раніше проходили терапію агоністами ЛРГ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ohlmann C. – H., Gross-Langenhoff M. Efficacy and Tolerability of Leuporelin Acetate (Eligard®) in Daily Practice in Germany: Pooled Data from 2 Prospective, Non-Interventional Studies with 3- or 6-Month Depot Formulations in Patients with Advanced Prostate Cancer. Urol Int; DOI: 10.1159/000479187.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук

ПРИГНІЧЕННЯ ПРОДУКЦІЇ ТЕСТОСТЕРОНУ ДО РІВНЯ ЗОЛОТОГО СТАНДАРТУ ДВОБІЧНОЇ ОРХІЕКТОМІЇ¹⁻⁴

ЄДИНА В УКРАЇНІ ДЕПО-ФОРМА ДЛЯ ВВЕДЕННЯ 1 РАЗ НА 6 МІСЯЦІВ⁵

Нижчий рівень — вищий контроль

ЕЛІГАРД
лейпрорелін

Елігард сприяє зниженню рівня тестостерону та підтриманню його низького рівня^{1-3,6}

Коротка інформація з Інструкції для медичного застосування лікарського засобу

ЕЛІГАРД 7,5 мг (ELIGARD® 7,5 mg)
ЕЛІГАРД 22,5 мг (ELIGARD® 22,5 mg)
ЕЛІГАРД 45 мг (ELIGARD® 45 mg)

Склад. Діючі речовини: лейпрорелін; попередньо наповнений шприц Б – доступна кількість після змішування з розчинником становить 7,5, або 22,5, або 45 мг лейпрореліну ацетату.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для підшкірних ін'єкцій у комплекті з розчинником.

Основні фізико-хімічні властивості: попередньо наповнений шприц Б – порошок білого або майже білого кольору; попередньо наповнений шприц А – розчинник.

Фармакотерапевтична група. Аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону. Лейпрорелін. Код АТХ L02A E02.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Рівень простатоспецифічного антигену знижувався на 94% при введенні лейпрореліну ацетату в дозі 7,5 мг протягом 6 місяців, на 98 % – у дозі 22,5 мг. Результати досліджень показали, що при тривалому лікуванні рівень тестостерону зберігається нижчим за кастраційний до 7 років та, імовірно, до кінця життя.

Клінічні характеристики. Показання. Лікування гормонозалежного поширеного раку передміхурової залози, локалізованого раку передміхурової залози високого ризику та місцево-поширеного раку передміхурової залози у комбінації з опроміненням.

Протипоказання. Гперчутливість до лейпрореліну ацетату, інших агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) або до будь-якої з допоміжних речовин. Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг протипоказаний жінкам і дітям.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Ніяких досліджень щодо вивчення фармакокінетичної взаємодії Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг з іншими препаратами не проводилося. Про взаємодію лейпрореліну ацетату з іншими лікарськими препаратами не повідомлялося.

Особливості застосування. При неправильному приготуванні розчину для ін'єкції можлива відсутність ефективності.

Інші явища. При застосуванні агоністів ГнРГ повідомлялося про випадки обструкції сечоводу та компресії спинного мозку.

Застосування у період вагітності або грудного годування. Дані відсутні, лікарський засіб Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг протипоказаний жінкам.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не було проведено досліджень впливу препарату Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг на здатність керувати автомобілем і роботу з іншими механізмами.

Передозування. У клінічній практиці не було випадків передозування препаратів Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг.

Побічні реакції.

Побічні ефекти у клінічних дослідженнях препарату	
Інфекції та інвазії	
часто	назофарингіт
нечасто	інфекція сечовивідних шляхів, локальні шкірні інфекції
Метаболізм та харчові розлади	
нечасто	загострення цукрового діабету
Психічні розлади	
нечасто	аномальні сни, депресія, зниження лібідо
З боку нервової системи	
нечасто	запаморочення, головний біль, гіпестезія, безсоння, розлади смаку
рідко	аномальні мимовільні рухи
Серцеві розлади	
невідомо	подовження інтервалу QT
Судинні порушення	
дуже часто	відчуття припливів
нечасто	підвищений артеріальний тиск, знижений артеріальний тиск
рідко	непритомність, колапс
З боку дихання, грудної клітки та середостіння	
нечасто	ринорея, задишка
Шлунково-кишкові розлади	
часто	нудота, діарея, гастроентерит/коліт
нечасто	запор, сухість у роті, диспепсія, блювання
рідко	метеоризм, відрижка
З боку шкіри та підшкірної жирової клітковини	
дуже часто	синці, еритема
часто	свербіж, нічне потовиділення
нечасто	липкий піт, підвищене потовиділення
рідко	алопеція, шкірний висип
З боку кістково-м'язової системи, сполучної тканини та кісток	
часто	артралгії, біль у кінцівках, м'язах
нечасто	біль у спині, спазми м'язів

З боку нирок та сечовивідних шляхів	
часто	порушення частоти сечовиділення, спазм сечового міхура
нечасто	наявність крові у сечі
З боку репродуктивної системи та грудних залоз	
часто	болочистість грудних залоз, атрофія яєчка
нечасто	гінекомастія, імпотенція
дуже рідко	біль у грудних залозах

Термін придатності – 2 роки. Після дістання з холодильника може зберігатися в оригінальній упаковці при кімнатній температурі (не вище 25 °C) до 4 тижнів.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2-8 °C у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Застосовувати тільки наданий розчинник.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: «Астеллас Фарма Юроп Б. В.», Нідерланди / Astellas Pharma Europe B. V., the Netherlands.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. «Астеллас Фарма Юроп Б. В.»; Хогемат 2, 7942 ДЖ Меппел, Нідерланди / Astellas Pharma Europe B. V.: Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands.

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Детальніша інформація щодо лікарського засобу Елігард міститься в інструкції для медичного застосування (затверджена наказом МОЗ України від 15.02.2017 р. № 141; Р.П. № UA/5758/01/01, Р.П. № UA/5758/01/02, Р.П. № UA/5758/01/03). Зміни внесені наказом МОЗ України від 11.01.2019 р. № 81.

«Астеллас» не рекомендує застосовувати препарати компанії способами, що відрізняються від описаних в інструкції для медичного застосування.

Перед призначенням препарату Елігард слід уважно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування (доступна на www.drلز.kiev.ua).

У разі виникнення побічних ефектів або скарг на якість препарату просимо надсилати інформацію до представництва «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» за адресою: 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41; тел.: (044) 490-68-25, факс: (044) 490-68-26.

Література

1. Perez-Marrero R. Expert Opin Pharmacother 2004; 5: 447-57. 2. Chu F.M. et al. J Urol 2002; 168: 1199-203. 3. Crawford E.D. et al. J Urol 2006; 175: 533-6. 4. Mottet N. et al. Guidelines on Prostate Cancer 2017. www.uroweb.org. 5. Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drلز.com.ua/>, станом на листопад 2019. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Елігард доступна на <http://www.drلز.com.ua/> Реєстраційні посвідчення № UA/5758/01/02 та № UA/5758/01/03 від 15.02.2017.



ТОВ «Астеллас Фарма»,
Україна, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13,
корпус 7-В, офіс 41.

Є ПРОТИПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Інформація у цьому матеріалі призначена лише для фахівців охорони здоров'я з розповсюдженням на спеціалізованих заходах та у медичній пресі.

Лейпролігу ацетат пролонгованого вивільнення для лікування поширеного раку передміхурової залози

Досягнення рівня тестостерону нижче 20 нг/дл шляхом введення препарату 1 раз на 6 місяців

У США рак передміхурової залози (РПЗ) є другим за частотою видом раку у чоловіків, поступаючись лише раку шкіри [1]. Відомим стимулятором росту новоутворень передміхурової залози є тестостерон, тому наріжним каменем лікування цього виду раку стає андрогенна депривація (АД). Метою останньої є зниження сироваткового вмісту тестостерону до рівня, аналогічного показникам після хірургічної кастрації. Хоча у більшості пацієнтів АД не забезпечує повного вилікування, і, крім того, майже завжди має місце прогресування пухлини до РПЗ, резистентного до кастрації (РПЗРК), АД зменшує вираженість симптомів, спричинених метастатичними пухлинами, та збільшує загальну виживаність [2]. Першим методом АД була хірургічна білатеральна орхіектомія, яку замінило застосування препаратів, що пригнічують секрецію андрогенів і протидіють реалізації їхніх ефектів. У світі найчастіше застосовують такий вид АД, як синтетичні пептиди, що є копіями природного лютеотропін-рилізінг-гормону (ЛРГ) [3]. Метою цієї публікації є огляд наявних засобів для АД та потенційного впливу цього виду лікування на клінічні результати.

Агоністи ЛРГ

Агоністам ЛРГ властива висока афінність до рецепторів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) та довший час напіврозпаду порівняно з природним ЛРГ. Тоді як період напіврозпаду ендogenous ЛРГ становить 2-6 хв [4, 5], для синтетичних аналогів цей показник дорівнює близько 3 год. Тривалий вплив агоністів ЛРГ на рецептори ГнРГ спричиняє зниження активності рецепторів ЛРГ, гальмуючи вироблення тестостерону яєчками [6]. Показано, що агоністи ЛРГ є більш ефективними, ніж монотерапія антиандрогенами, у зв'язку з чим перші вважаються засобами першої лінії лікування РПЗ [7, 8]. Після ін'єкційного введення агоністів ЛРГ сироватковий рівень тестостерону тимчасово підвищується, однак постійне введення зазначених препаратів зумовлює зниження продукції андрогенів упродовж кількох тижнів. Метою АД за допомогою агоністів ЛРГ є зниження рівня тестостерону до кастраційного та підтримання цього рівня впродовж усього курсу лікування [9].

Оптимальний рівень тестостерону у сироватці крові

Ефективність АД у пацієнтів із РПЗ оцінюють за допомогою визначення сироваткового рівня тестостерону. Впродовж понад 40 років при кастрації як цільовий розглядався рівень тестостерону <50 нг/дл, однак встановлення цього рівня було наслідком нижчої чутливості доступних раніше лабораторних методів визначення тестостерону [10]. Удосконалення методик лабораторного визначення рівня гормонів, зокрема, поява хемілюмінесцентної технології, дозволило виявляти рівні тестостерону в межах 0,1 нг/мл [11]. Враховуючи покращення можливостей визначення малих кількостей тестостерону, можна припустити, що рівень гормону після хірургічної кастрації є значно нижчим, ніж вважалося раніше. У нових рекомендаціях Європейської асоціації урологів щодо лікування РПЗ за допомогою АД кастраційним рівнем тестостерону вважається <20 нг/дл. У цьому літературному огляді проаналізовано результати клінічних досліджень, присвячених рівню тестостерону при АД та його асоціації з прогнозом для пацієнта.

У 2000 р. Oefelein та співавт. оцінили рівень тестостерону за допомогою хемілюмінесцентної технології у пацієнтів після білатеральної орхіектомії [10]. Результати показали, що посткастраційні рівні

тестостерону >20 нг/дл зустрічалися рідко, середнє значення становило 15 нг/дл. Ці дані були підтверджені van der Sluis та співавт., у дослідженні яких медіана концентрації тестостерону після хірургічної кастрації становила 9,2 нг/дл, а у 97% пацієнтів фіксували рівень <20 нг/дл [12].

Більше того, дані нещодавно проведених досліджень свідчать, що досягнення нижчого рівня сироваткового тестостерону після АД у андрогенчутливій популяції сприяє покращенню клінічних результатів. У ретроспективному аналізі було оцінено зв'язок між рівнем тестостерону та смертністю у 129 пацієнтів з уперше діагностованим РПЗ та метастазами у кістках, які підлягали лікуванню гозереліну ацетатом, агоністом ЛРГ [13]. Виявлено, що середня концентрація тестостерону через 6 міс лікування становила 40 нг/дл, при цьому вищий рівень асоціювався зі зростанням ризику смерті в 1,33 разу ($p < 0,05$). У дослідженні Dason та співавт. визначено пороговий показник тестостерону – 32 нг/дл. Автори розподілили пацієнтів, що підлягали АД, на групи залежно від середнього рівня тестостерону (осіб з показниками >50 нг/дл виключили з дослідження). У хворих із вмістом тестостерону <32 нг/дл час до розвитку РПЗРК був значно довшим, ніж у пацієнтів з рівнем тестостерону 32-50 нг/дл [2]. У 2013 р. Bertaglia та співавт. провели більш масштабне проспективне дослідження за участю 153 пацієнтів з РПЗ. Було встановлено, що рівень тестостерону <20 нг/дл асоціювався з істотно нижчим ризиком смерті ($p = 0,020$) та тенденцією до нижчого ризику прогресування хвороби ($p = 0,12$) порівняно з рівнем >20 нг/дл [14]. Зіставний результат отримали і Peggachino та співавт., які виявили статистично достовірний і клінічно значущий прямий зв'язок між ризиком смерті та сироватковим рівнем тестостерону. На думку цих авторів, цільовим показником тестостерону при лікуванні агоністами ЛРГ має бути найнижчий досяжний рівень [13].

Klotz та співавт. представили дані, що максимальний рівень тестостерону <20 нг/дл корелює зі збільшенням тривалості відповіді на АД, і наголосили, що у пацієнтів, які підлягають такому лікуванню, слід регулярно контролювати вміст тестостерону та простатичного специфічного антигену [15]. Також було виявлено достовірні відмінності у пухлиноспецифічній виживаності між групами пацієнтів з максимальним рівнем тестостерону <20,

20-50 та ≥ 50 нг/дл. Для хворих із максимальним вмістом тестостерону ≥ 50 нг/дл відносний ризик смерті від РПЗ у 2,93 разу перевищував показники пацієнтів з рівнем <20 нг/дл. Крім того, медіана концентрації тестостерону під час першого року АД корелювала з часом до формування андрогенонезалежності та пухлиноспецифічною виживаністю [15].

Підвищення рівня тестостерону у сироватці крові на тлі АД вважається мініспалахом хвороби, або феноменом вислизання. Цьому слід запобігати [7]. Результати мультиваріантного аналізу, проведеного Mоготе та співавт., свідчать на користь нижчого порога тестостерону і для цільового рівня, і під час підтримувального курсу АД. У дослідженні цих авторів взяли участь 73 пацієнти з метастатичним РПЗ, що підлягали лікуванню депо-формами агоніста ЛРГ впродовж 3 міс. Було встановлено, що 43,6; 31,5 та 24,7% пацієнтів досягли рівнів тестостерону <20, 20-50 та >50 нг/дл відповідно. У хворих, у яких фіксували епізоди зростання вмісту тестостерону >32 нг/дл, середня тривалість життя до розвитку андрогенонезалежності пухлини склала 88 міс, а у пацієнтів без таких спалахів – 137 міс [16].

Отже, сучасні літературні дані [17] свідчать, що історичний цільовий показник тестостерону ≤ 50 нг/дл занадто високий, оскільки хірургічна кастрація дозволяє досягти концентрації <20 нг/дл, а у пацієнтів з нижчим пороговим рівнем тестостерону клінічні результати є кращими. Одні автори вважають потенційною метою досягнення показника <32 нг/дл [2, 16], інші <20 нг/дл [15]. У світлі цих нових даних у 2014 р. Європейська асоціація урологів переглянула визначення кастрації у своїх рекомендаціях і встановила новий цільовий показник тестостерону <20 нг/дл.

Лейпролігу ацетат

Хоча оптимальний цільовий рівень тестостерону досі обговорюється, потреба у препаратах тривалої дії, здатних ефективно пригнічувати його продукцію, безсумнівна. У зв'язку з порівняно коротким періодом напіврозпаду аналогів ЛРГ рання терапія агоністами цього гормону передбачала щоденні підшкірні ін'єкції [18]. Оскільки для успішної АД необхідне постійне підтримання кастраційного рівня тестостерону, щоденне лікування було дорогим та обтяжливим. Впровадження депо-форм агоністів ЛРГ дозволило забезпечити тривале вивільнення препарату, що дало можливість підтримувати

терапевтичні рівні діючої речовини впродовж 1-6 міс [8].

Завдяки сприятливому профілю переносимості лейпроліду ацетат (ЛА) є найчастіше призначуваним агоністом ЛРГ, який вже понад 20 років застосовується для лікування РПЗ у різних формах і режимах [18, 19]. Створені форми ЛА для введення 1 раз на 1, 3, 4 та 6 міс [5, 20]. Ці депо-форми характеризуються покращеним фармакокінетичним профілем порівняно з неінкапсульованим ЛА, а також більш прогнозованим ефектом і кращими наслідками для пацієнта [21].

Сучасні технології виготовлення депо-форм ЛА передбачають використання полімерних мікросфер і біодеградувальних полімерних систем доставки у вигляді в'язкої рідини, що утворює депо активного компонента у місці введення. Мікросфери, поступово розпадаючись у місці ін'єкційного введення, вивільняють активну речовину у кровообіг [22]. У виробництві мікросфер використовують різні полімери, що впливає на швидкість вивільнення препарату [23]. Наприклад, для суспензії ЛА застосовують мікросфери на основі полімолочної та когліколевої кислот [24]. Ця форма для внутрішньом'язового (в/м) введення представлена у дозах 7,5 мг (застосування 1 раз на 1 міс), 22,5 мг (1 раз на 3 міс), 30 мг (1 раз на 4 міс) та 45 мг (1 раз на 6 міс) [5]. У зв'язку зі складною нелінійною кінетикою мікросфери для в/м введення не завжди можуть забезпечити повністю контрольоване, тривале та одноманітне вивільнення діючої речовини протягом усього періоду дії [23]. На швидкість вивільнення препарату впливають метод виробництва мікросфер, тип полімеру, його молекулярна маса, склад кополімерів, природа допоміжних речовин, розмір мікросфер [23]. Мікросфери також можуть бути несумісними з низкою лікарських препаратів, передусім білкового походження, що негативно впливає на можливість застосування цієї технології для біологічних препаратів [23]. Іншим потенційно негативним аспектом використання мікросфер є те, що у разі розвитку побічної реакції їх неможливо дочасно видалити з організму пацієнта.

Інша технологія контрольованого вивільнення передбачає застосування біодеградувальних полімерів, розчинених у біосумісній речовині-носії [26]. При цьому застосовують рідкі полімери, які змішують з активною речовиною впродовж 30 хв до ін'єкції. Після ін'єкції суспензії лікарської речовини та полімеру твердне з утворенням солідного включення, у якому активний інгредієнт міститься у полімерній матриці. У міру біодеградації останньої препарат вивільняється стало та контролювано [27]. За цією технологією активний компонент ЛА і полімерна суміш виготовляються у двох окремих шприцах, вміст яких слід змішати безпосередньо перед введенням [28]. Цей ЛА вводиться підшкірно (п/шк) за допомогою короткої голки. При контакті активної речовини

з рідинним компонентом підшкірної клітинки утворюється солідне депо. Для ефективної доставки препарату необхідне дотримання правильної техніки приготування суміші та підшкірної ін'єкції. ЛА для п/шк введення представлений у дозах 7,5 мг (застосування 1 раз на місяць), 22,5 мг (1 раз на 3 міс), 30 мг (1 раз на 4 міс) та 45 мг (1 раз на 6 міс) [20].

Технологія біодеградувальних полімерів була розроблена у 1987 р. У наш час вона випробувана роками досліджень, і не лише у зв'язку з РПЗ, а й при хворобах пародонту та акромегалії [26]. Додатковими перевагами п/шк введення ЛА є використання менших голок і менший об'єм препарату, що вводиться. Завдяки цьому пацієнт відчуває менший дискомфорт, ніж при в/м введенні [21].

Фармакодинаміка, фармакокінетика та метаболізм ЛА

У ключових дослідженнях вивчали фармакокінетику (ФК) та фармакодинаміку (ФД) депо-форм ЛА для п/шк та в/м введення через 6 міс. Для в/м форм ЛА після однієї ін'єкції середня пікова концентрація 6,7 нг/мл досягалася через 2 год, а тоді знижувалася до 0,07 нг/мл через 24 тижні [5]. Для п/шк форм ЛА середня концентрація зростала до 82 та 102 нг/мл приблизно через 4,5 год після першої та другої ін'єкції відповідно. Після стартового зростання концентрації при введенні фоновий вміст препарату залишався відносно сталим (0,2–2,0 нг/мл) [20].

Сьогодні немає досліджень, у яких безпосередньо порівнювали би ФК та ФД різних форм ЛА для введення через 6 міс, однак є одне порівняльне дослідження препаратів ЛА для в/м та п/шк введення (7,5 мг) 1 раз на місяць здоровим добровольцям [29]. У ньому виявлено, що стартове різке підвищення вмісту ЛА у сироватці крові було більшим після застосування в/м форми (27,0±4,9 проти 19,0±8,0 нг/мл для п/шк форми). У разі використання обох форм спостерігалось швидке підвищення концентрації препарату та сталої її зниження впродовж подальших тижнів. ЛА для п/шк введення забезпечував довшу наявність препарату у сироватці крові (42–56 проти 14–25 днів). Таким чином, краща ФК п/шк форм ЛА може сприяти стійкішій супресії тестостерону, хоча для підтвердження клінічних переваг цього явища необхідні клінічні дослідження за участю пацієнтів з РПЗ.

Клінічна ефективність

ЛА для п/шк і в/м введення вивчали у багатьох клінічних дослідженнях. Обидва препарати у більшості доз продемонстрували високу ефективність у зниженні рівня тестостерону до ≤ 50 нг/дл. До кінця дослідження усі вивчені форми забезпечували досягнення цільової концентрації тестостерону у $>97\%$ хворих, окрім в/м форми ЛА для введення 1 раз на 6 міс, при використанні якої рівень тестостерону знижувався до ≤ 50 нг/дл у 93% випадків [31]. Різке підвищення вмісту тестостерону у всіх випадках було нечастим, його частота перевищувала 5% лише в одному дослідженні ЛА для в/м введення 1 раз на 6 міс [31].

Враховуючи необхідність досягнення нижчих цільових показників тестостерону, доцільно визначити, чи наявні нині депо-форми ЛА, здатні забезпечити вміст цього гормону ≤ 20 нг/дл. Хоча такі дані у більшості наукових робіт відсутні, в одному дослідженні було показано, що застосування в/м форми ЛА через 1 міс дозволило досягти такого рівня тестостерону у 65,9% учасників [32]. Аналіз ключових

досліджень п/шк форм ЛА дав можливість встановити, що цільове значення тестостерону ≤ 20 нг/дл вдалося отримати у 97,5; 93,7; 90,0 та 88,3% пацієнтів, у яких зазначені препарати вводили через 1, 3, 4 та 6 міс [21, 33–35].

Безпека та переносимість

ЛА було вперше схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США у 1985 р. [36]. Протягом більше ніж 30-річної історії застосування, включаючи дослідження до схвалення препарату, було продемонстровано хороший профіль безпеки ЛА.

Crawford та співавт. проаналізували показники безпеки дози ЛА 45 мг (п/шк введення 1 раз на 6 міс) у 111 пацієнтів з РПЗ впродовж 48 тижнів [34], а Spitz та співавт. — аналогічні дозу та тривалість застосування в/м форми ЛА [31]. Загалом профілі безпеки були однаковими, окрім тяжких побічних ефектів, які частіше виникали при введенні в/м форм ЛА. Найчастішими небажаними реакціями, асоційованими із застосуванням обох форм препарату, були припливи жару, печіння/біль у ділянці ін'єкції, втомлюваність. У пацієнтів, що отримували п/шк форму ЛА, частіше виникали припливи жару (24,3 проти 15,2% у групі в/м форми ЛА). Зафіксовано один випадок тяжкої побічної реакції, імовірно, асоційованої з п/шк введенням ЛА (втрата лібідо), та два асоційованих з в/м формою ЛА (псевдообструкція товстої кишки та стенокардія) [31, 34].

Режим застосування

Найновіші депо-форми ЛА містять 45 мг діючої речовини та призначені для застосування 1 раз на 6 міс [31, 34], що значно зручніше, ніж щоденні ін'єкції перших препаратів [18], і супроводжується збільшенням прихильності до лікування [39, 40], а також підвищенням економічності ефективности лікування [41]. Враховуючи це, триває розроблення форм ЛА ще тривалішої дії, зокрема, імплантів, що доставляють діючу речовину впродовж 1 року [42]. Недоліками використання цих імплантів є потреба у спеціальній процедурі встановлення та видалення, тоді як п/шк та в/м форми їм не потребують.

Висновки

Дискусії стосовно цільового рівня тестостерону досі не завершено. Однак наявні дані свідчать, що досягнення та підтримання нижчої концентрації цього гормону (<20 нг/дл) для АД покращує клінічні результати у пацієнтів з РПЗ. Двома основними формами агоністів ЛРГ (ЛА) є форми для в/м та п/шк введення. Обидві форми продемонстрували ефективність у зниженні концентрації тестостерону до <50 нг/дл. Даних стосовно зниження рівня тестостерону до ≤ 20 нг/дл для в/м форм ЛА мало, тоді як п/шк введення ЛА надійно зменшує вміст тестостерону до зазначеного у $>90\%$ пацієнтів. Безпосереднє порівняння ФК двох форм встановило, що форми ЛА для п/шк введення асоціюються із повільним сталим вивільненням діючої речовини, це забезпечує 14 додаткових днів супресії вироблення тестостерону.

Список літератури знаходиться в редакції.

Crawford E.D., Moul J.W., Sartor O., Shore N.D. Extended release, 6-month formulations of leuprolide acetate for the treatment of advanced prostate cancer: achieving testosterone levels below 20 ng/dl. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2015) 11(9): 1465–1474.

Переклада з англ. Лариса Стрільчук



АНОНС

ГО «Спілка онкоурологів України»
Національний інститут раку
Центр сучасної урології

Запрошення на науково-практичний семінар

для сімейних лікарів, урологів, онкологів та інших спеціалістів



Сучасні підходи до скринінгу, ранньої діагностики, принципів лікування онкоурологічних захворювань та диспансеризації населення

10 квітня 2020 р., м. Київ

Місце проведення: конференц-зала Національного інституту раку (1-й поверх адмінкорпусу), вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ.

Семінар присвячений 100-річчю заснування інституту.

Всі охочі зможуть відвідати відділення пластичної та реконструктивної онкоурології та ознайомитися з його роботою.

Участь у семінарі є безкоштовною. Учасники семінару отримають сертифікат на 5 балів безперервного професійного розвитку лікаря, необхідний для річної атестації.

Онлайн-реєстрація: www.souu.org.ua

Керівник – голова Спілки онкоурологів України, д. мед. н., професор Стаховський Е.О.



ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» – організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів – запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться у 2020 році! Медичні конференції внесені до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році.

ПЛАН РЕЕСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА 2020 РІК

- ▶ **26 березня**
м. Київ
Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ.
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
- ▶ **14-15 травня**
м. Київ
Науково-практична конференція
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІТЯЧОЇ ГЕПАТОЛОГІЇ»
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
- ▶ **4-5 вересня**
м. Кам'янець-Подільський
Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ.
Сучасні акценти діагностики та лікування злоякісних новоутворень грудної залози, легень, шкіри»
Хмельницька обласна державна адміністрація
Департамент охорони здоров'я Хмельницької ОДА
КНП «Хмельницький обласний протипухлинний центр» ХОР
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний інститут раку
ГО «Асоціація онкологів Хмельниччини»
- ▶ **2 жовтня**
м. Київ
Науково-практична конференція з міжнародною участю
«СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
- ▶ **28 жовтня**
м. Київ
Науково-практична конференція з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ТА ПАРАЗИТАРНИХ ХВОРОБ В УКРАЇНІ»
До ювілею кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
- ▶ **5-7 листопада**
м. Київ
II Науковий конгрес з міжнародною участю
«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА ХХІ СТОЛІТТЯ: РЕАЛІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів – на офіційному сайті співorganizатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Media.med

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ

Попередня реєстрація можлива на сайті mediamed.com.ua
Витрати на проїзд та проживання – за кошти учасників

+38 098 080-72-66

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua

[@mediamedconferences](https://www.facebook.com/mediamedconferences)

Для пацієнтів з ІТП* у яких захворювання рецидивує після терапії кортикостероїдами¹

Час поглянути за межі імуносупресивної терапії для досягнення стійкої відповіді²⁻⁵

Пероральна терапія один раз на день



РЕВОЛАД™ (REVOLADE™)

Важливо: перед використанням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: ельтромбопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП) **віком від 1 року**, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Лікування дорослих пацієнтів із набутою апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Протипоказання.** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Особливості застосування.** Застосування ельтромбопагу може спричинити порушення функції печінки і проявляти серйозний токсичний вплив на печінку, що може бути небезпечним для життя. Під час клінічних досліджень лікування ІТП із застосуванням ельтромбопагу за участю пацієнтів спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та непрямого білірубіну. Ці порушення були легкими (ступінь 1-2), мали зворотний характер та не супроводжувалися клінічно значущими симптомами, які свідчили б про порушення функції печінки. Слід вимірювати рівні сироваткових АЛТ, АСТ та білірубіну перед початком лікування ельтромбопагом, через кожні 2 тижні під час корекції дози та щомісячно після стабілізації дозового режиму. Пацієнтам з ІТП та ураженням печінки лікування ельтромбопагом слід починати зі зниженої дози. При призначенні пацієнтам з порушенням функції печінки необхідний ретельний моніторинг. Тромбоцитині/тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) включали як венозні, так і артеріальні події. Більшість ТЕУ були несерйозними, їх усунули до кінця дослідження. Не спостерігалось жодних специфічних зв'язків між часом початку лікування та розвитком ТЕУ. Після припинення лікування ельтромбопагом у пацієнтів з ІТП може повторно виникнути тромбоцитопенія. У разі припинення терапії ельтромбопагом лікування ІТП рекомендується відновити згідно з наявними клінічними рекомендаціями. Кількість тромбоцитів слід перевіряти щотижня протягом 4 тижнів після припинення лікування ельтромбопагом. **Діти.** Зазначені особливості застосування ельтромбопагу для лікування ІТП необхідно враховувати у разі призначення препарату дітям. **Спосіб застосування та дози.** Лікування ельтромбопагом потрібно починати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань або хронічного гепатиту С та його ускладнень. Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **Лікування пацієнтів із хронічною ІТП.** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Коригування дози базується на зміні кількості тромбоцитів. Не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось впродовж 1-2 тижнів терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату. **Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочинати зі зменшеної дози – 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 1 до 5 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 25 мг 1 раз на добу. **Моніторинг та коригування дози.** Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл та підтримувати його для зниження ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. Під час лікування ельтромбопагом необхідно регулярно контролювати показники печінкових ферментів і гематологічні показники та коригувати дозу ельтромбопагу. Розгорнутий аналіз крові, включаючи підрахунок кількості тромбоцитів і мазок периферичної крові, потрібно проводити щотижня до встановлення сталого рівня тромбоцитів ($\geq 50\ 000$ /мкл щонайменше впродовж 4 тижнів). Після цього розгорнутий аналіз крові проводиться щомісяця. Застосовується найменша ефективна доза препарату для підтримки необхідного рівня тромбоцитів. Ельтромбопаг можна застосовувати додатково до інших лікарських засобів для лікування ІТП. Відповідно до клінічного стану слід коригувати дозу супутніх лікарських засобів для лікування ІТП з метою уникнення надмірного збільшення кількості тромбоцитів під час лікування ельтромбопагом. Перед кожним новим коригуванням дози слід зачекати щонайменше 2 тижні після попереднього коригування дози для того, щоб побачити відповідь тромбоцитів пацієнта на лікування. Стандартною кількістю ельтромбопагу для збільшення або зменшення добової дози є 25 мг на добу. **Припинення лікування.** Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо рівень тромбоцитів не підвищився до достатнього для уникнення клінічно значущої кровотечі після 4 тижнів лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг 1 раз на добу. Періодично потрібно проводити клінічне обстеження пацієнта та приймати рішення про продовження лікування на індивідуальній основі. У пацієнтів з інтактною селезінкою слід оцінити можливість проведення спленектомії. Після припинення лікування можлива повторна поява тромбоцитопенії. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (перенесеними принаймні 10% пацієнтів) будь-якого ступеня в дослідженнях лікування ІТП або вірусного гепатиту С були головний біль, анемія, зниження апетиту, безсоння, кашель, нудота, діарея, алопеція, свербіж, біль у м'язах, гіпертермія, втома, гриппоподібні захворювання, астения, озноб і периферичні набряки. **При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, парестезія, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, ринорея, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня АЛТ, АСТ та білірубіну крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судороги м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорегія, пірексія. **При лікуванні ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, підвищений рівень трансаміназ, екхімоз, артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, пірексія. Часто: нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, знижений апетит, гіпоглікемія, підвищений апетит, неспокій, депресія, непритомність, сухість очей, свербіж очей, катаракта, жовтяниця очей, нечіткість зору, погіршення зору, плаваючі помутніння в склистому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирців на слизовій оболонці рота, блювання, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, підвищений рівень білірубіну крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехії, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макулозні висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астения, периферичні набряки, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у blisterі з поліаміду/алюмінієвої фольги/полівінілхлориду. По 4 blisterі (для таблеток по 25 мг) або по 2 blisterі (для таблеток по 50 мг) у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Револад Р.П.** UA/11300/01/01; UA/11300/01/02., Наказ МОЗ № 914 від 29.12.2015. Зміни від 17.01.2020.

* ІТП — імунна тромбоцитопенія.

Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад. 2. Trotter P1,2, Hill QA3. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018 Nov 27;9:369-384. 3. Bohn JP1, Steurer M1. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. Memo. 2018;11(3):241-246. doi: 10.1007/s12254-018-0428-7 4. Wong RSM1, Saleh MN2, Khelif A3, Salama A4, Portella MS05, Burgess P6, Bussell JB7. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527-2536. 5. <http://www.revola.de/>

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній Новартіс.

Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua. Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісес АГ» в Україні. Адреса: 04073, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33



Останні тенденції та основні аспекти діагностики й лікування гематологічних захворювань у дорослих і дітей

29-30 листопада 2019 року в м. Києві відбулася науково-практична конференція «Практичне питання діагностики та лікування гематологічних захворювань у дорослих та дітей». Захід був ініційований швейцарською фармацевтичною компанією Novartis.



З доповіддю «Практичні аспекти лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури у дорослих» виступив завідувач відділу медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук, професор **Сергій Вікторович Клименко (м. Київ).**

— Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) — набуте захворювання, яке супроводжується аутоімунно-опосередкованим руйнуванням тромбоцитів і пригніченням їх продукції у кістковому мозку. Симптоми ІТП включають петехії, пурпуру та кровотечі зі слизових оболонок різного ступеня вираженості (D.B. Cines et al., 2005).

Клінічно обґрунтованою 1-ю лінією терапії при ІТП є призначення кортикостероїдів (КС) та внутрішньовенне введення імуноглобуліну (ВВІГ). Проте у разі відсутності ефекту від першого курсу лікування при повторному застосуванні преднізолону та подальшій спленектомії у хворих з ІТП спостерігалася більша кількість госпіталізацій (J.E. Portielje et al., 2001). Отже, існує проблема повторного використання КС, пов'язана з короткою тривалістю їх дії та частим розвитком небажаних побічних реакцій (D. Provan et al., 2010). Це спонукає до пошуку альтернативних варіантів терапії для контролю ІТП у хворих після першого прояву резистентності до КС (C. Neunert et al., 2011).

Нині при стійкій чи резистентній до лікування формам ІТП використовують кілька терапевтичних стратегій 2-ї лінії. До них належать лапароскопічна спленектомія, використання стимуляторів тромбоцитопоезу, ритуксимабу та інших лікарських засобів.

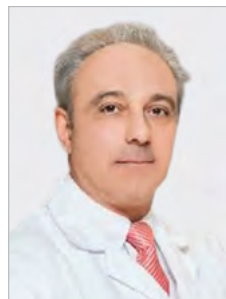
Відповідно до систематичного огляду даних 1223 пацієнтів з ІТП, ефективність лапароскопічної спленектомії становила 72% протягом 5 років після проведеного оперативного втручання (J. Mikhael et al., 2009). Проте з появою інноваційних лікарських препаратів кількість проведених спленектомій поступово зменшується.

Альтернативною терапевтичною стратегією у хворих зі стійкою чи резистентною до лікування формою ІТП є призначення стимуляторів тромбоцитопоезу. Результати застосування агоніста тромбопоєтинових рецепторів ельтромбопагу були продемонстровані у численних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях (РПКД). Частота тромбоцитарної відповіді у дорослих становила 59-79% при використанні ельтромбопагу та 11-28% при застосуванні плацебо протягом більше 6 міс спостереження. Кровотечі виникали у 4-19% пацієнтів, які отримували препарат, та у 13-31% пацієнтів, котрі приймали плацебо (J.B. Bussel et al., 2007; 2009; G. Cheng et al., 2011). У дітей віком від 1 до 17 років з ІТП частота тромбоцитарної відповіді становила 40-62% при прийомі ельтромбопагу та 3-32% при використанні плацебо. Кровотечі виникали у 27-37% пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, та у 55-59% хворих, які приймали плацебо (J.D. Grainger et al., 2015; J.B. Bussel et al., 2015). При використанні ельтромбопагу у пацієнтів з ІТП необхідно бути обережним через можливий розвиток гепатотоксичності та тромботичних ускладнень. Крім того, були представлені результати досліджень REPEAT, EXTEND, RAISE, в яких вивчали різні варіанти лікування дорослих пацієнтів з ІТП у режимі інтермітентного й постійного курсу лікування. Препарат ельтромбопагу був зареєстрований у країнах ЄС та США для лікування хворих на ІТП дітей на підставі результатів досліджень PETIT, PETIT-2, в яких було показано, що застосування ельтромбопагу у дітей від 1 року дозволяє досягнути клінічної відповіді майже у 60% пацієнтів до 6-го тижня лікування.

Іншим ефективним препаратом у лікуванні резистентної форми ІТП у дорослих і дітей є роміпlostим (A.S. Yang, 2015). У двох РПКД у дорослих частота тромбоцитарної відповіді при застосуванні роміпlostиму становила 71-92%, а при використанні плацебо — 7-51% (D.J. Kuter et al., 2008; 2010). У дітей від 1 до 17 років тромбоцитарна відповідь на введення роміпlostиму складала 71-88%, а при прийомі плацебо — 0-20% (M.D. Tarantino et al., 2016; J.D. Bussel et al., 2011). Особливо обережно препарат використовують у пацієнтів з резистентною до лікування формою ІТП та мієлодиспластичним синдромом через можливе зростання

ризиків прогресування захворювання до гострого мієлоцитарного лейкозу та тромбоемболічних ускладнень.

Використання ритуксимабу при резистентній до лікування формі ІТП не зареєстроване. Лікарський засіб не забезпечує достатньої тромбоцитарної відповіді як у дорослих, так і у дітей з ІТП (B. Godeau et al., 2008; H. Tran et al., 2014; M. Khellaf et al., 2014; W. Ghanima et al., 2015; B.U. Mueller et al., 2009). Було відзначено, що ельтромбопаг залишається єдиним агоністом тромбопоєтинових рецепторів, зареєстрованим в Україні для лікування хронічної ІТП у дорослих, який забезпечує високу тромбоцитарну відповідь.



Продовжив тему використання агоністів тромбопоєтину в лікуванні ІТП та апластичної анемії **заступник генерального директора з наукової роботи, директор Інституту гематології, імунології та клітинних технологій ДБУ «Національний медичний дослідницький центр дитячої гематології, онкології та імунології ім. Дмитра Рогачова», член-кореспондент РАН, доктор медичних наук, професор Олексій**

Олександрович Масчан (Москва, РФ).

Професор нагадав провідні ланки патогенезу ІТП у дітей та перелік необхідних для встановлення діагнозу досліджень. Учений підкреслив важливість використання КС та ВВІГ для лікування вперше виявленої ІТП у дітей, а також звернув увагу на застосування агоністів тромбопоєтину (ельтромбопагу та роміпlostиму) при хронічній ІТП у дітей. О.О. Масчан порушив також тему набутої апластичної анемії (АА) у дітей. Це захворювання супроводжується критичним зменшенням кількості та порушенням проліферативного потенціалу кровотворних клітин-попередників кісткового мозку. Досить часто при АА лікарі використовують імуносупресивну терапію (ІСТ), що включає комбінацію антиtimoцитарного глобуліну (АТГ) або антилімфоцитарного глобуліну з циклоспорином. У рандомізованому дослідженні P. Scheinberg та співавт. (2011) у пацієнтів з тяжкою набутою АА краща гематологічна відповідь була отримана при використанні кінського АТГ, ніж тимоглобуліну (кролика) у поєднанні з циклоспорином, що забезпечило зростання рівня виживаності на 25% протягом 3 років. Дані 11-річного спостереження пацієнтів з тяжкою АА підтвердили ефективність комбінації АТГ, метилпреднізолону та циклоспоринолу. Однак ремісія у таких хворих є нестабільною, а розвиток вторинних захворювань досить поширених (N. Frickhofen et al., 2003). Сьогодні за наявності сумісного з HLA-системою донора у таких пацієнтів доцільне проведення аlogenної трансплантації гемопоєтичних стовбурових клітин (ТГСК). Для мінімізації розвитку реакції «трансплантат проти хазяїна» важливим є правильний вибір донора, режиму кондиціювання цитостатичними препаратами та подальшої тактики ведення хворих у період відновлення.

У той же час у хворих, яким неможливо провести ТГСК, з'явилася можливість проведення терапії з використанням агоністів тромбопоєтинових рецепторів. Ельтромбопаг був досліджений для лікування тяжкої АА у дорослих і дітей.



Продовжила тему лікування тяжкої АА **завідувачка відділення гематології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, кандидат медичних наук Наталя Любомирівна Гушко.** Вона розповіла про перспективні напрями лікування пацієнтів з тяжкою АА, використання ІСТ, доцільність проведення ТГСК та нагадала показання до виконання цієї процедури.

ТГСК — потенційно радикальне лікування, яке забезпечує довгострокову загальну виживаність (E.C. Guinan, 2011). Раніше проведення ТГСК обмежувалося молодими пацієнтами, але з розвитком цього методу та підтримувальної терапії вікові обмеження дещо зменшуються. Для успішного виконання трансплантації необхідно орієнтуватися на фактори позитивного прогнозу. До них належать наявність HLA-ідентичного сиблінга, вік пацієнтів (<50 років), використання кісткового мозку як джерела стовбурових клітин (N.S. Young et al., 2010;

H. Schrezenmeier et al., 2007), короткий інтервал між встановленням діагнозу та трансплантацією, дуже мала кількість нейтрофілів (A. Vascigalupo, 2014). Важливим є також оцінювання короткострокових і довгострокових ризиків після проведення ТГСК. Смертність протягом перших 12 міс після трансплантації від спорідненого сиблінга становить приблизно 20-30%, від неспоріднених донорів — до 50%, також можливий розвиток реакції «трансплантат проти хазяїна» (C.S. Leger, T.J. Nevill, 2004). Рівень смертності протягом ≥30 років після трансплантації також залишається високим.

Альтернативним варіантом лікування у пацієнтів з тяжкою АА за неможливості проведення ТГСК є використання ІСТ. АТГ у поєднанні з циклоспорином А є першою лінією терапії у таких хворих. Ця комбінація забезпечує середню 5-річну виживаність близько 75%. ІСТ призначають як 1-у лінію лікування для пацієнтів з нетяжкою АА, яким необхідне переливання крові, у хворих із тяжкою АА віком від 40 років, а також за відсутності HLA-ідентичного донора-сиблінга в осіб віком до 40 років (N.S. Young et al., 2010). У пацієнтів із рецидивами захворювання на тлі ІСТ або з рефрактерністю до лікування інколи використовують альтернативну експериментальну ІСТ (наприклад, ритуксимаб або циклофосфамід; E.C. Guinan, 2011). Проте ще є невирішені питання щодо лікування тяжкої АА. Зокрема, у таких пацієнтів тромбоцитопенія є основною причиною захворюваності та смертності (D.M. Townsley et al., 2013). У дослідженнях S.E. Jacobsen та співавт. (1996), L. Robb та співавт. (2007) наводяться дані щодо впливу тромбопоєтину на гемопоєтичні стовбурові клітини, що згодом сприяє збільшенню кількості попередників мієлоїдного ряду з подальшою їх диференціацією у тромбоцити, еритроцити та лейкоцити. У дослідженні D.M. Townsley (2017) використання ельтромбопагу у пацієнтів з рефрактерністю до ІСТ супроводжувалося значно вищими показниками гематологічної відповіді порівняно з такими у контрольній групі. Дослідження щодо застосування препарату у складі комплексної ІСТ тривають.

Були представлені дані останніх досліджень щодо оцінки клінічної ефективності ельтромбопагу в 2-й лінії терапії при тяжкій АА. Результати цих досліджень свідчать, що застосування ельтромбопагу дозволяє досягти трилінійної гематологічної відповіді у 24% хворих на тяжку АА (R. Desmond, 2014). У той же час дослідження останніх років показали, що найбільш ефективним є застосування ельтромбопагу в 1-й лінії терапії тяжкої АА в комбінації з ІСТ (D.M. Townsley, 2017).

Таким чином, ТГСК, ІСТ та підтримувальна терапія є стандартними варіантами лікування тяжкої АА. У пацієнтів з відсутністю відповіді на ІСТ або ТГСК можна використовувати ельтромбопаг у складі 1-ї або 2-ї лінії лікування для прямої стимуляції трилінійного гемопоєзу.



Завідувачка відділення хіміотерапії онкогематологічних захворювань з блоком інтенсивної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України Наталя Олександрівна Кубаля (м. Київ) висвітлює особливості діагностики апластичного синдрому у дітей. За припущення наявності апластичного синдрому необхідно провести загальний аналіз периферичної крові з підрахунком формули та кількості ретикулоцитів, цитологічне, гістологічне та молекулярно-цитогенетичне дослідження кісткового мозку, а також обов'язковим є HLA-типизація сім'ї. За можливості у відповідно оснащених спеціалізованих лабораторіях виконують додаткові дослідження. До них належать проведення тесту з диєпоксидом та його варіант з мітоміцином С, ПНГ-клонування з використанням чутливої багатоколірної протонної цитометрії, мутаційний аналіз TERC/TERT. Основними діагностичними критеріями набутої АА є клітинність кісткового мозку не більше 30% від норми, відсутність даних щодо мієлодиспластичного синдрому та лейкозу і результати загального аналізу периферичної крові (тромбоцити 20 г/л, гранулоцити 0,5 г/л і/або ретикулоцити 20 г/л).

З доповіддю «Основи діагностики та лікування таласемії. Перевантаження залізом при таласемії» виступила **Саміра Гасанова (Національний центр таласемії, м. Баку, Азербайджан).**

Продовження на стор. 20.

Останні тенденції та основні аспекти діагностики й лікування гематологічних захворювань у дорослих і дітей

Продовження. Початок на стор. 19.

— Таласемія — моногенне захворювання, зумовлене кількісним порушенням синтезу глобіну, в результаті чого відбувається гемоліз еритроцитів і розлад еритропоєзу. Розрізняють велику (транзфузійно залежну), проміжну (транзфузійно незалежну) та малу форми таласемії. У хворих на таласемію існує проблема перевантаження залізом. V. Ladis та співавт. (2005) повідомляли про нижчий рівень виживання при великій формі β -таласемії у разі перевантаження залізом. При перевантаженні організму залізом також виникають численні побічні ефекти: остеопороз, тромбоз, серцево-судинні ускладнення, порушення функцій печінки та серцево-судинної системи (K.M. Musallam et al., 2011; E. Angelucci et al., 2002; P.T. Teffer et al., 2000). Тому важлива роль у лікуванні таласемії належить хелаторам заліза (препаратам-хелатоутворювачам), які мають здатність підтримувати баланс цього макроелемента на безпечному рівні (E. Angelucci et al., 2000). Одним із представників хелаторів заліза є деферазирокс. У дослідженні S. Daag (2009) було підтверджено ефективне зниження рівня лабільного заліза плазми (ЛЗП) при прийомі препарату.

Таким чином, у лікуванні таласемії важлива роль належить використанню хелаторів заліза через їх здатність запобігти можливому перевантаженню організму залізом та розвитку небажаних побічних реакцій.



Про особливості діагностики хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ) та ведення пацієнтів із ним розповіла завідувачка відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук **Ірина Сергіївна Дягіль (м. Київ).**

— Хронічні мієлопроліферативні захворювання (ХМЛ, поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія, мієлофіброз) мають низку спільних ознак: гіперпродукція однієї чи кількох гілок кровотворення, гепатоспленомегалія, клональна гіперплазія кісткового мозку без проявів дисплазії. Клінічна картина ХМЛ на певному етапі має ознаки всіх типів хронічних мієлопроліферативних хвороб і гострого мієлоїдного лейкозу у фазі бластного кризу. Тому вкрай важливо проводити ретельну диференційну діагностику мієлопроліферативних захворювань для визначення подальшої коректної терапевтичної тактики. При підозрі на ХМЛ у пацієнтів з підвищеним рівнем лейкоцитів насамперед проводять цитогенетичне дослідження для виявлення філадельфійської (Ph) хромосоми, яка присутня у 90-95% хворих на ХМЛ.

Не менш важливо коректно оцінити клінічні прояви захворювання. У більшості пацієнтів патологія має двофазний перебіг, рідше — трифазний. Близько 40% випадків характеризуються безсимптомним перебігом. Хронічна фаза ХМЛ проявляється спленомегалією, симптомами гіперметаболізму (втрата маси тіла, анорексія, в'ялість, нічна пітливість), лихоманкою, ознаками анемії (блідість шкірного покриву, тахікардія, задишка) та порушення функції тромбоцитів (синці, носові кровотечі). У деяких хворих на ХМЛ виявляють гіперлейкоцитоз, подагричний синдром.

Гемограма пацієнтів з ХМЛ характеризується лейкоцитозом (з циркулюючими незрілими клітинами), базофілією, еозинофілією, анемією, тромбоцитозом, на мієлограмі підтверджують гіперплазію кровотворної тканини.

Під час діагностики ХМЛ слід враховувати фазність патології (хронічна фаза, фази акселерації, бластного кризу). Бластний криз встановлюють у разі виявлення в кістковому мозку >30% бластів. Близько 2/3 хворих переходять у мієлоїдну бластну фазу, 1/3 — у лімфоїдну, виживаність пацієнтів становить 9 і 3 міс відповідно.

Основна мета терапії при ХМЛ — зниження лейкоемічного навантаження та ризику прогресування захворювання. Ефективність лікування оцінюють за так званими сурогатними маркерами (молекулярною відповіддю). Відсутність великої молекулярної відповіді (ВМВ) та регулярного молекулярного моніторингу корелює з гіршими показниками загальної виживаності. Важливо, щоб пацієнт якомога довше залишався у хронічній фазі.

Впровадження іматинібу дозволило знизити частоту прогресування ХМЛ до фаз акселерації та бластного кризу. Проте кращі результати забезпечують інгібітори тирозинкінази (ІТК) II покоління. Аналіз доступних досліджень показав, що при терапії іматинібом у I-й лінії до 12 міс частка пацієнтів без ВМВ досягає 88%. У дослідженні ENESTnd ВМВ через 12 міс досягло більше пацієнтів у групі

нілотинібу, ніж у групі іматинібу у всіх групах ризику за Sokal (G. Saglio et al., 2010).

Таким чином, основними постулатами ведення пацієнтів з ХМЛ є своєчасна та адекватна діагностика хвороби, швидке досягнення молекулярної відповіді (протягом 3 міс лікування) та ВМВ у перші 12 міс терапії, збереження балансу між ефективністю і безпекою лікування та клінічним перебігом хвороби. Кінцевою ж метою терапії хворих на ХМЛ є досягнення ремісії без лікування (treatment-free remission, TFS). Експерти вважають, що сьогодні є достатньо доказів щодо потенціалу нілотинібу для подальшої підтримки TFS.



Кандидат біологічних наук **Ірина Віталіївна Дмитренко (ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ)** зупинилася на проблемах діагностики ХМЛ з боку лабораторії.

— Для діагностики ХМЛ і моніторингу відповіді на терапію ІТК використовують такі методи: цитогенетичне дослідження (G-banding), метод флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), ПЛР у режимі реального часу, секвенування. Діагноз ХМЛ верифікують за допомогою цитогенетичного чи молекулярно-генетичного визначення Ph-хромосоми та/або транскрипта BCR/ABL1.

В основі патогенезу ХМЛ лежить поява реципрокної транслокації між 9-ю і 22-ю хромосомами, в результаті чого утворюється химерний ген *BCR/ABL1*, який локалізується в 22-й хромосомі. Існує кілька типів онкобілків BCR/ABL1, які залежать від місця розриву. У 90% хворих на ХМЛ виявляють транскрипти b2a2 (e13a2) або b3a2 (e14a2).

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з вивчення лейкемії (ELN, 2009, 2013), на етапі встановлення діагнозу проводиться цитогенетичне дослідження (досліджуваний матеріал — кістковий мозок) і якісна оцінка типу транскрипта BCR/ABL (досліджувані матеріали — кістковий мозок і периферична кров).

Сучасні молекулярно-генетичні методи діагностики дозволяють оцінити відповідь організму пацієнта з ХМЛ на проведену терапію.

Результати ПЛР у режимі реального часу інтерпретують таким чином:

- більше 10% *BCR/ABL* — дуже високий рівень експресії гена, що свідчить про втрату часткової цитогенетичної ремісії;
- 1-10% *BCR/ABL* — високий рівень експресії гена; 1-2% *BCR/ABL* свідчить про повну цитогенетичну відповідь, а понад 2% *BCR/ABL* — про втрату цитогенетичної ремісії;
- 0,1-1,0% *BCR/ABL* — помірний рівень експресії гена, що вказує на повну цитогенетичну відповідь;
- 0,01-0,1% *BCR/ABL* — низький рівень експресії гена — велика молекулярна відповідь;
- менше 0,01% *BCR/ABL* — молекулярна відповідь MR⁴.

Проте слід зазначити, що отримання негативних результатів ПЛР у режимі реального часу не завжди свідчить про досягнення повної молекулярної ремісії (залежить від чутливості методу). Тому необхідним фактором припинення терапії ІТК у пацієнтів з ХМЛ є наявність глибокої молекулярної відповіді, яка відповідає відсутності мутантного гена *BCR/ABL*. При досягненні молекулярної відповіді на рівні MR⁴ і MR^{4.5} через кожні 4-6 міс для підтримки комплаєнтності проводять молекулярний моніторинг.

При оцінюванні результатів молекулярного дослідження потрібно враховувати те, що коливання рівня BCR/ABL є допустимим. Підвищення рівня BCR/ABL вище 0,1% є приводом для настороженості. При будь-якому підвищенні рівня BCR/ABL проводять повторний аналіз через 4-6 тижнів.

Досягнення ранньої молекулярної відповіді є запорукою кращого прогнозу. Так, воно асоціюється з вищою ймовірністю подальшого досягнення ВМВ та повної молекулярної відповіді, покращення показників виживаності без прогресування і загальної виживаності.

Про проблему перевантаження залізом хворих з мієлодиспластичним синдромом (МДС) розповів **доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко.**

— Характерною ознакою МДС є тяжка анемія, що потребує постійної супровідної терапії для підтримання оптимального рівня гемоглобіну, від чого залежить прогноз захворювання. У цих ситуаціях неможливо обійтися без трансфузійної терапії. З одного боку, вона допомагає зменшити прояви анемії, підвищити спроможність крові до насичення організму киснем, покращити тканинну оксигенацію та гемостаз.

Проте тривалість життя донорських еритроцитів є значно меншою, ніж власних, що згодом призводить до надлишкового накопичення заліза в організмі. Тому пацієнтам з МДС, яким часто проводяться гемотрансфузії, необхідно періодично визначати рівень сироваткового феритину, який вважається незалежним прогностичним фактором. Надлишок заліза негативно впливає на гемопоетичне мікросередовище, що призводить до порушення гемопоєзу. Крім того, рівень оксидативного стресу співвідноситься з кількістю форм вільного заліза, що асоціюється з підвищеним ризиком прогресування захворювання в осіб з МДС.

Захворювання та стани, які супроводжуються перевантаженням організму залізом, також асоціюються з підвищеною схильністю до інфекційних хвороб.

Важливо, що перевантаження організму залізом також негативно впливає на виживаність у пацієнтів, яким планується проведення трансплантації кісткового мозку. Для оцінювання статусу навантаження організму залізом у реальному часі доцільно визначати вміст ЛЗП, оскільки рівень сироваткового феритину є неповноцінним маркером запасів заліза. У дослідженні ALLIVE було продемонстровано, що підвищений рівень ЛЗП до кондиціювання та після трансплантації був надійним маркером несприятливого прогнозу для пацієнтів, зокрема ранньої безрецидивної смертності, яка в основному була пов'язана з високим ризиком розвитку грибкових і бактеріальних ускладнень (M. Wermke et al., 2015).

Таким чином, терапія хелаторами заліза є важливим аспектом ведення хворих із МДС, так як забезпечує зниження рівня токсичних форм заліза, сприяє усуненню гемопоетичних порушень і частковому відновленню колонієутворювальної активності. Результати проспективних досліджень і досліджень у реальних умовах свідчать, що деферазирокс може індукувати еритроцитарну, тромбоцитарну й нейтрофілну відповідь у 15-20% пацієнтів.

При МДС терапія хелаторами заліза супроводжується зниженням частоти серцевих подій, цукрового діабету, печінкової недостатності, зменшення кількості інфекційних ускладнень, покращенням гемопоетичної функції, зниженням ризику лейкемічної трансформації та кращими результатами аlogenної ТГСК. У низці досліджень продемонстровано позитивний вплив хелаторів заліза на загальну виживаність пацієнтів з МДС низького ризику. Зокрема, у великій вибірці хворих з МДС (програма Medicare) кожен наступний тиждень застосування деферазироксу був пов'язаний зі зниженням ризику смерті (A.M. Zeidan et al., 2012).



Кандидат медичних наук **Ольга Юріївна Мішенюк (ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ)** представила дані рандомізованих клінічних досліджень щодо лікування хворих з МДС.

— Важливим аспектом ведення пацієнтів з МДС є адекватне прогнозування результату лікування. З цією метою використовують Міжнародну систему прогностичної оцінки

(The International Prognostic Scoring System, IPSS), згідно з якою виділяють 5, а не 4, як було раніше, прогностичних категорій хворих.

Для лікування пацієнтів з МДС Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США схвалило лише 3 лікарські засоби: азацитидин, децитабін і леналідомід. До інших терапевтичних підходів, які часто застосовують у таких хворих, належать аlogenна трансплантація стовбурових клітин, гемопоетичні фактори росту та супровідна терапія (хелатори заліза, протимікробні засоби).

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США, усім пацієнтам з МДС доцільно призначати супровідну терапію, у тому числі терапію хелаторами заліза для компенсації перенасичення ним організму внаслідок частих гемотрансфузій.

У подвійному сліпому РПКД TELESTO було продемонстровано безпеку та ефективність застосування деферазироксу порівняно з плацебо у лікуванні хворих з МДС. Так, медіана виживаності без подій у групі деферазироксу була збільшена на 349 днів порівняно з групою плацебо (1440 та 1091 днів відповідно), тобто прийом препарату дозволив знизити ризик виникнення несприятливих подій на 36,4%. Трирічна виживаність без подій у групі деферазироксу та плацебо склала 61,5 та 47,3% відповідно (E. Angelucci et al., 2018). Крім того, були продемонстровані новітні дані успішного застосування ельтромбопагу у хворих на МДС.

Підготували **Ірина Неміш та Ілона Цюпа**

Більше матеріалів тут:



АНОНС

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!
ЗАПРОШУЄМО ВАС
долучитися до участі у циклі конференцій-засідань

Школа хірургів: проблеми лікування гострих шлунково-кишкових кровотеч
які відбудуться

у 2020 році* в містах

Суми – 27 лютого

Харків – 26 березня

Вінниця – 29 квітня

Рівне – 21 травня

Одеса – 22 червня

Тернопіль – 18 липня

Черкаси – 26 серпня

Кропивницький – 23 вересня

Івано-Франківськ – 28 жовтня

Чернігів – 26 листопада

Теми засідань:

- діагностика шлунково-кишкових кровотеч;
- виразкові гострі шлунково-кишкові кровотечі;
- гострі (стресові) виразки й ерозивна гастродуоденопатія, ускладнені шлунково-кишковою кровотечею;
- кровотечі зі стравохідних флебектазій при портальній гіпертензії;
- синдром Меллорі – Вейсса;
- гострокровоточивий рак шлунка;
- гострокровоточивий колоректальний рак.

До участі у конференціях-засіданнях запрошуються лікарі – хірурги, ендоскопісти, гастроентерологи, анестезіологи, гематологи, реаніматологи, трансплантологи, онкологи та інші фахівці, які цікавляться цією тематикою. Учасники конференції отримають СЕРТИФІКАТ.

Організаційний комітет:
ТОВ «Євроіндекс»
м. Київ, 03057, пр-т Перемоги, 56
Тел.: +38(044) 461-92-03; моб. тел.: +38(093) 295-03-16
irina.gruzd@eindex.kiev.ua; http://med.euroindex.ua

* Цикли конференцій-засідань подані до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2020 р.

АНОНС

ГС «Всеукраїнський альянс офтальмологів»
OphthalmicHUB 2020
20-21 березня, м. Київ
Місце проведення: Ramada Encore (Столичне шосе, 103)

Основні теми

- Організація офтальмологічної допомоги в Україні
- Імплементация міжнародних протоколів
- Патологія рефракції та сучасні способи її корекції. Пресбіопія
- Катаракта. Що нового в інтраокулярній корекції?
- Патологія сітківки. Медикаментозні та хірургічні методи лікування
- Досягнення мікроінвазивної хірургії глаукоми
- Сучасні лазерні технології в офтальмології
- Інноваційні методи діагностики захворювань органа зору
- Захворювання очної поверхні та придатків ока
- Нейроофтальмологія, офтальмоонкологія
- Генетика. Медичне право, маркетинг

Конференція акредитована European Accreditation Council for Continuing Medical Education, що дає можливість учасникам заходу отримати 10 European CME credits та відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446 20 балів БПР.

Оргкомітет
Куксенко Володимир
E-mail: kuxsenko@ophthalmic-hub.com
тел.: +380 (67) 444-16-35

Федоренко Леся
E-mail: fedorenko@healthhub.com.ua
тел.: +380 (96) 476-23-13

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2020 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати – 475,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:
р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шановала, 2.
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28.
E-mail: podpiska@health-ua.com

Оформлення платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Код ЄДРПОУ 38419785

Пр UA 253510050000026007628853200

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк»

МФО: 351005

Платник:

Почтовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія»	12 місяців (2020 р.)	475,00

Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

Оформлення платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Код ЄДРПОУ 38419785

Пр UA 253510050000026007628853200

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк»

МФО: 351005

Платник:

Почтовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія»	12 місяців (2020 р.)	475,00

Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.

КВИТАНЦІЯ

Касир

Клінічні рекомендації Іспанського товариства медичної онкології з первинної профілактики раку (2018)

Рак є однією з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Популяційні дані вказують, що частота новоутворень продовжує зростати й у 2035 р. сягне 24 млн випадків.

Хоча деякі автори стверджують, що пухлини є наслідком випадкових мутацій під час поділу клітин, більшість літературних даних підтримує думку, що значної частини цих випадків можна уникнути завдяки зміні способу життя [1]. Первинна профілактика спрямована на запобігання розвитку хвороби шляхом зменшення контакту зі шкідливими факторами та збільшення — із захисними [2].

Куріння

Куріння є головною причиною розвитку раку, впливу якої можна уникнути. Вживання тютюну зумовлює понад 1 млн смертей від раку на рік. Канцерогенність сигаретного диму та бездимних сигарет добре доведена (ступінь IA). Дослідження на лабораторних тваринах виявили в тютюновому димі 62 канцерогени, 15 з яких спричиняють пухлини й у людини. Канцерогенез під дією куріння підтверджено в різноманітних дослідженнях: проспективних, епідеміологічних, «випадок — контроль» [3].

Вживання тютюну призводить щонайменше до 14 типів раку, найпоширенішим і пов'язаним з найвищою смертністю з яких є рак легені. Його головною детермінантою є тривалість куріння, проте ризик підвищується також паралельно до кількості вичурених сигарет. Куріння збільшує ризик розвитку усіх гістологічних типів раку легені у обох статей. Припинення куріння в будь-якому віці запобігає наростанню ризику хвороб, асоційованих з активним курінням, хоча ризик новоутворень у колишніх курців іше протягом багатьох років залишається вищим, ніж у осіб, які ніколи не курили.

Куріння тютюнових виробів також є провідною причиною розвитку карцином сечового міхура, уретри та нирок. Існує причинно-наслідковий зв'язок між курінням і раком ротової порожнини, глотки, горла, приносних пазух і стравоходу, ризик яких додатково збільшується у разі одночасного вживання алкоголю. Із курінням тісно пов'язані рак підшлункової залози, шлунка, печінки, шийки матки, мієлоїдний лейкоз. У пасивних курців збільшується ймовірність розвитку раку легені, гортані та глотки.

Вживання алкоголю

Разом із надлишковою масою тіла вживання алкоголю є ключовим харчовим фактором ризику раку. Головним канцерогеном алкогольних напоїв є ацетальдегід — активний метаболіт етанолу [4]. Біологічні дані, результати експериментів на тваринах та епідеміологічні дослідження обґрунтували доцільність включення алкоголю до 1-ї групи канцерогенів людини (ступінь IA). Існує достатньо доказів того, що вживання алкоголю відіграє причинну роль у розвитку сквамозноклітинних карцином рота, гортані, глотки та стравоходу (стосовно пухлин зазначених органів існує найбільша доказова база; вплив алкоголю в цьому випадку синергічний із тютюнопалінням), а також молочної залози, печінки, товстої кишки, в тому числі прямої кишки. Наявні також докази ймовірного зв'язку вживання алкоголю з раком шлунка та підшлункової залози.

Механізм канцерогенної дії алкоголю включає пряме пошкодження клітин верхніх відділів шлунково-кишкового тракту; зміни метилювання ДНК, які збільшують чутливість до мутацій; підвищення вмісту ацетальдегіду, що стимулює проліферацію епітеліальних клітин і спричиняє утворення адуктів ДНК. Доведено, що зв'язок між вживанням алкоголю та ризиком раку модифікується генетичними варіаціями в карбоновому й ацетальдегідному метаболічних шляхах. Ризик розвитку раку зростає лінійно зі збільшенням щоденного вживання алкоголю. Вираженість ризику варіює залежно від типу раку; мінімального порога безпечного споживання не встановлено. Асоціація з раком грудної залози особливо вражає, оскільки вже 1 умовна одиниця алкоголю на день пов'язана з незначним, але достовірним підвищенням ризику розвитку цієї пухлини.

Вважається, що протекторний ефект стосовно новоутворень чинить достатнє вживання фолатів. І навпаки, харчування, бідне на фрукти й овочі, посилює канцерогенез сквамозноклітинних карцином оториноларингологічного профілю. Для більшості анатомічних ділянок відмінностей залежно від типу алкогольного напою виявлено не було.

Розраховано, що 30–35% усіх злоякісних пухлин пов'язані з харчуванням, і є достатньо наукових даних для впровадження дієтичних рекомендацій у профілактику раку [5]. Зв'язок між харчуванням і раком давно відомий, однак на ці дані істотно впливає упередженість і комерційні

інтереси. У таблиці 1 наведено харчові рекомендації із запобігання раку, представлені провідними світовими організаціями. Ці рекомендації ґрунтуються на доказовій базі та відповідають одні одним.

Більшість даних щодо харчування походять із ретроспективних метааналізів досліджень «випадок — контроль» і проспективних когортних досліджень. Провести проспективні рандомізовані дослідження в цій галузі складніше, зважаючи на труднощі в гарантуванні та перевірці довготривалої прихильності пацієнтів до певного харчування [6].

У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі 93 досліджень, які включали понад 85 тис. випадків і 100 тис. контролів, найбільш якісні докази отримані стосовно зв'язку здорового харчування зі зниженням ризику раку товстої кишки та грудної залози (особливо гормононегативних пухлин у жінок у постменопаузі), а також стосовно асоціації неправильного харчування з підвищенням ризику раку товстої кишки (ступінь IB) [7]. Дещо менше доказів існує щодо зв'язку неправильного харчування з ризиком розвитку раку верхніх дихальних шляхів, органів травної системи, яєчника, ендометрію та простати. Ці результати свідчать про потенційну роль харчування при різних видах новоутворень, але докази недостатньо переконливі: виявлений зв'язок може зазнавати впливу інших факторів.

В іншому систематичному огляді і метааналізі [8] оцінювали зв'язок між прихильністю до наявних рекомендацій із харчування та фізичної активності (ФА) й загальною поширеністю раку та смертністю з цієї причини. Було проаналізовано 2033 потенційно важливі дослідження та 12 проспективних публікацій, які відповідали рекомендаціям Американського товариства раку та Світового фонду досліджень раку. Було виявлено стале зниження ризику розвитку раку для певних анатомічних ділянок (ступінь IB). Високий рівень прихильності до рекомендацій порівняно з низьким достовірно асоціювався зі зниженням загальної поширеності колоректального раку на 10–61% у обох статей. Було також виявлено стале достовірне зниження поширеності раку грудної залози (19–60%) та ендометрію (23–60%). Результати стосовно раку легені були суперечливими. Істотного зв'язку для раку яєчника або простати виявлено не було.

Експерти Міжнародного агентства з досліджень раку проаналізували результати понад 800 епідеміологічних досліджень із метою виявлення зв'язку між раком і вживанням червоного м'яса чи продуктів м'ясоковбасного

виробництва в різних країнах. Більшість епідеміологічних даних стосувалися колоректального раку; пряму кореляцію між ризиком розвитку цих пухлин і вживанням червоного м'яса чи продуктів м'ясоковбасного виробництва було виявлено в 14 та 12 когортних дослідженнях відповідно [9]. У когортних дослідженнях і популяційних дослідженнях «випадок — контроль» було також виявлено прямий зв'язок між споживанням червоного м'яса та раком підшлункової залози, а також між споживанням продуктів м'ясоковбасного виробництва та раком шлунка. На основі даних стосовно колоректального раку вживання останніх було класифіковано як канцерогенне для людини (ступінь IA). Вживання червоного м'яса розглядається як імовірно канцерогенне (ступінь IB).

Ожиріння та рак

Зв'язку надлишкової маси тіла й ожиріння з різними видами раку присвячено понад 1000 епідеміологічних досліджень і метааналізів. Загальний висновок є таким: підтримання нормальної маси тіла сприяє зниженню ризику розвитку певних типів пухлин, що свідчить про профілактичний ефект нормалізації ваги, хоча ця інформація потребує підтвердження в подальших дослідженнях.

Після ретельного аналізу доказової бази експерти Міжнародного агентства з досліджень раку дійшли висновку, що відсутність надлишкової маси тіла або ожиріння зменшує ймовірність розвитку раку товстої кишки, стравоходу (аденокарциноми), нирковоклітинної карциноми, грудної залози і матки в жінок після менопаузи, раку печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, яєчника, щитоподібної залози, а також множинної мієломи та мєнінгіоми [10]. Крім того, підтверджена асоціація високого індексу маси тіла з нижчою загальною виживаністю при раку грудної залози, хоча доказова база для інших пухлин є суперечливою.

Відповідно до даних обсерваційних досліджень, втрата маси тіла після баріатричного хірургічного втручання знижує ризик розвитку раку грудної залози та ендометрію, хоча кількість та якість цих досліджень не дає змоги зробити остаточні висновки.

Фізична активність

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає ФА як будь-які рухи тіла, зумовлені роботою скелетних м'язів, які потребують витрат енергії [11]. Нестача ФА є важливим фактором зростання смертності та безпосередньо пов'язана з 6% усіх смертей у світі [12]. Доказова база, що стосується впливу ФА на зниження ризику розвитку раку, походить більшою мірою з обсерваційних

Таблиця 1. Рекомендації з харчування, адаптовані з настанов Світового фонду досліджень раку, Американського товариства раку та Європейського кодексу боротьби з раком		
Світовий фонд досліджень раку	Американське товариство раку	Європейський кодекс боротьби з раком
Підтримуйте здорову масу тіла протягом життя	Підтримуйте якомога менший уміст жиру в організмі, не досягаючи рівня недостатньої маси тіла; уникайте надмірного набору маси тіла в будь-якому віці; якщо наявна надлишкова маса тіла або ожиріння, зменште масу тіла	Підтримуйте здорову масу тіла протягом життя
Обмежте споживання висококалорійної їжі й уникайте цукровмісних напоїв	Вживайте їжу та напої в таких кількостях, які забезпечують досягнення та підтримку здорової маси тіла	Обмежте споживання висококалорійної їжі
Основою щоденного харчування мають бути овочі. Кожен прийом їжі має включати цільні злаки, бобові, некрохмалисті овочі та фрукти	Обирайте цільні злаки замість оброблених зернових продуктів	Їжте багато цільних злаків, бобових, овочів і фруктів
Обмежте кількість солі та солених продуктів	Їжте щонайменше 2,5 чашки овочів і фруктів щодня	Уникайте вживання цукровмісних напоїв
Обмежте вживання червоного м'яса та продуктів м'ясоковбасного виробництва	Обмежте вживання червоного м'яса та продуктів м'ясоковбасного виробництва	Обмежте вживання червоного м'яса й уникайте продуктів м'ясоковбасного виробництва
Обмежте вживання алкоголю	Обмежте вживання алкоголю до 1 умовної одиниці на день для жінок і 2 — для чоловіків	Обмежте або уникайте вживання алкогольних напоїв
Не застосовуйте дієтичні добавки для профілактики раку	Дієтичні добавки не знижують ризику розвитку раку; якщо ви приймаєте вітаміни чи мінерали, не перевищуйте рекомендованої денної дози	—

Таблиця 2. Докази переваг ФА при раку грудної залози й ендометрію, колоректальному раку	
Колоректальний рак	Метааналіз 52 епідеміологічних досліджень, присвячених зв'язку між ФА та ризиком раку товстої кишки, виявив на 24% менший ризик цього підвиду раку в осіб, які були більш фізично активними
	Узагальнений аналіз даних 12 проспективних когортних досліджень показав, що ФА у вільний час забезпечує зниження ризику розвитку раку товстої кишки на 16%, передусім у осіб із проксимально розташованими пухлинами
	ФА асоціюється з нижчим ризиком розвитку аденом
Рак грудної залози	Метааналіз 31 проспективного дослідження виявив, що з ФА асоціювалося зниження ризику розвитку раку грудної залози у середньому на 12%
	Регулярна ФА асоціювалася зі зниженням ймовірності розвитку раку грудної залози у жінок у пре- та постменопаузальному періоді, хоча зниження було вираженішим у жінок у постменопаузі
	У жінок, які підвищують свою ФА після менопаузи, ризик розвитку раку грудної залози знижується порівняно з жінками, котрі цього не роблять
Рак ендометрію	Метааналіз 33 досліджень виявив, що в жінок із високим рівнем ФА середній ризик розвитку раку ендометрію був на 20% нижчим, ніж у жінок із низьким рівнем ФА
	Асоціація рівня ФА з ризиком розвитку раку ендометрію може відображати вплив ФА на ожиріння — відомий фактор ризику цього виду раку

досліджень (ступінь ІС). У таблиці 2 представлено докази, наявні для найбільш вивчених типів пухлин.

Стан довкілля та професійна діяльність

Встановлено, що контакт із низкою хімічних, фізичних і біологічних чинників під час професійної діяльності підвищує ризик розвитку новоутворень. Наразі відомо 25 хімічних агентів різного роду, професійний контакт з якими є доведено канцерогенним, а також 25 імовірних канцерогенів.

Деякі з цих агентів (азбест, діоксид кремнію та важкі метали) трапляються в роботі представників багатьох професій, тоді як інші канцерогени мають лише історичне значення (гірчичний газ, 2-нафтиламін). Їхня канцерогенність була доведена в експериментах на тваринах, а докази канцерогенності в людей менш переконливі та ґрунтуються на даних епідеміологічних досліджень (ступінь 2С).

Отже, професійний контакт із низкою хімічних агентів спричиняє зростання ризику розвитку раку (табл. 3). Близько 4–5% усіх випадків раку в розвинених країнах приписують впливу несприятливих чинників під час професійної діяльності, й лідером у цьому списку є рак легені [13, 14].

Канцерогенним чинником також може виступати забруднення довкілля, зокрема повітря, води та ґрунту. Оскільки люди не здатні контролювати ступінь власного контакту з речовинами, що забруднюють навколишнє середовище, за оцінками експертів, ці речовини спричиняють 1–4% випадків раку в розвинених країнах (ступінь 2С). Найбільша доказова база стосовно канцерогенності наявна для азбесту (контакт, не пов’язаний із професійною діяльністю), токсинами в повітрі (на вулиці та в приміщеннях) і воді (продукти хлорування) [13, 14].

Ультрафіолетове опромінення

Ультрафіолетове опромінення (УФО), що належить до канцерогенів 1-ї групи, може походити з природних джерел, передусім від сонця, а також зі штучних джерел (солярії). УФО є головним канцерогеном для розвитку раку шкіри (РШ) [15], поширеність якого швидко зростає. Різні патерни контакту із сонячним промінням асоціюються з різними типами РШ. Хронічний або професійний контакт пов’язаний із розвитком сквамозноклітинних карцином і деяких типів злоякісної меланоми, тоді як потужний періодичний контакт і сонячні опіки в дитинстві та підлітковому віці асоціюються з базальноклітинними карциномами та злоякісною меланомою [17]. Хоча існують інші фактори ризику РШ на кшталт фототипу, сімейного анамнезу чи наявності трансплантованого паренхіматозного органа, УФО є головним модифікованим фактором, уникнення якого здатне зменшити ймовірність розвитку цього типу пухлин. У таблиці 4 підсумовано профілактичні заходи для запобігання шкідливому впливу УФО [16, 17].

Існують наукові докази ролі інфекцій, спричинених різними мікроорганізмами, в розвитку та проліферації пухлин. Інфекційні чинники зумовлюють один із п’яти випадків раку внаслідок імуносупресії, перетворення клітин і порушень клітинного циклу [18].

Найвищий рівень доказовості мають такі зв’язки між інфекцією та пухлиною:

- вірус папіломи людини та рак шийки матки, аногенітальний рак, сквамозноклітинна карцинома голови та шиї [19];
- віруси гепатиту В і С та гепатоцелюлярна карцинома [20];
- вірус HTLV-1 і Т-клітинний лейкоз у дорослих;
- вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) 1 типу та саркома Капоші й неходжкінська лімфома;
- вірус герпесу 8 типу та саркома Капоші й лімфоми;
- вірус Епштейна – Барр і лімфома Беркїтта;
- *Helicobacter pylori* та новоутворення травної системи, зокрема MALT-лімфоми та карцинома шлунка;
- різні черви-сисунки та холангіокарцинома й гепатоцелюлярна карцинома.

Ці інфекції передаються через кров та інші рідини організму, що відкриває можливості для профілактики (скринінгові аналізи крові, запобігання користуванню спільними шприцями в осіб, які вживають наркотики, тощо). Ефективними також є щеплення від гепатиту В та інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини. Останнє рекомендується дітям, а також молодим людям обох статей, які не були щеплені в дитинстві.

Антиретровірусна терапія, спрямована на ВІЛ, зменшила кількість асоційованих із цим вірусом лімфом, а протівірусне лікування при гепатиті В – кількість випадків гепатоцелюлярної карциноми.

Соціоекономічні фактори

У 2005 р. було проведено огляд досліджень, присвячених впливу соціоекономічних детермінант на поширеність раку та відповідну смертність у Північній Америці. Було зроблено висновок: незважаючи на значущість проблеми, даних із цього питання недостатньо. Одним із ключових понять є неоднозначність визначення «соціоекономічна нерівність». У цьому огляді пропонується таке значення терміна: «наслідки нерівностей, пов’язаних із несприятливими умовами життя чи праці, невідповідної чи недостатньої охорони здоров’я, а також інших впливів, пов’язаних із соціоекономічним станом і дискримінацією» [21].

Таблиця 3. Канцерогенні хімікати, контакт з якими переважно зумовлений професійною діяльністю		
Речовина	Локалізація чи вид раку	Використання
4-Амінобіфеніл	Сечовий міхур	Виробництво резини
Миш’як і його сполуки*	Легені, шкіра	Виробництво скла, металів, пестицидів
Азбест	Легені, плевра, очеревина	Виробництво ізолювальних і фільтрувальних матеріалів, текстилю
Бензол	Лейкоз	Розчинники, паливо
Бензидин	Сечовий міхур	Виробництво фарб/барвників
Берилій і його сполуки	Легені	Аерокосмічна індустрія, виробництво металів
Біс-хлорометилловий ефір	Легені	Проміжний продукт хімічних виробництв
Кадмій і його сполуки	Легені	Виробництво фарб/барвників
Хлорометилметилловий ефір	Легені	Проміжний продукт хімічних виробництв
Сполуки хрому [VI]	Носова порожнина, легені	Хромування, виробництво фарб/барвників
Кам’яновугільні смоли, кам’яновугільний дьоготь	Шкіра, легені, сечовий міхур	Будівництво, виробництво електродів, паливо
Оксид етилену	Лейкоз	Хімічні виробництва, стерилізація
Мінеральні олії	Шкіра	Мастила
Гірчичний газ	Глотка, легені	Бойова отруйна речовина
2-Нафтиламін	Сечовий міхур	Виробництво фарб/барвників
Сполуки нікелю	Носова порожнина, легені	Металургія, виробництво металевих сплавів, каталізатор
Сланцеві олії	Шкіра	Мастило, паливо
Діоксид кремнію	Легені	Різьба по каменю, гірничо-видобувна промисловість, литво
Сажа	Шкіра, легені	Пігмент
Випари сірководисних неорганічних кислот	Горло, легені	Батареї, металургія
Тальковмісні азбестоподібні волокна	Легені	Папір, фарби
Вінілхлорид	Печінка	Мономер пластику
Пил деревини	Носова порожнина	Деревообробна промисловість
* Стосується групи речовин у цілому, проте не всіх можливих її сполук.		

Таблиця 4. Запобіжні заходи для протидії шкідливому впливу УФО та відповідний ступінь рекомендацій	
Запобіжний захід	Ступінь рекомендацій
Зменшити контакт із сонцем у дітей і підлітків зі світлим фототипом шкіри, котрі легко отримують сонячні опіки*	1А
Зменшити контакт із сонцем у дорослих старше 24 років*	1В
Уникати застосування соляріїв	1А
Перебувати в тіні протягом обідніх годин (10:00 – 16:00)**	1В
Застосовувати сонцезахисні засоби (SPF>15)	1А
При перебуванні на сонці користуватися одягом, капелюхами, сонячними окулярами	1С
* Повне уникнення контакту із сонячним світлом не рекомендується, оскільки воно необхідне для синтезу вітаміну D; окрім того, уникнення контакту із сонцем може зменшити ФА, котра необхідна для профілактики інших захворювань. ** Якщо контакт із сонячним промінням неминучий, природна чи штучна тінь є найкращою можливістю зменшити УФО. SPF – sun protection factor, сонцезахисний фактор.	

Таблиця 5. Рекомендації Іспанського товариства медичної онкології з первинної профілактики раку			
Чинник	Типи раку	Ступінь доказовості	Запобіжні заходи
Тютюн	Рак легені, сечового міхура, уретри, ниркової миски, ротової порожнини, глотки, гортані, принососової пазухи, стравоходу, підшлункової залози, шлунка, печінки, шийки матки, мієлоїдний лейкоз	1А	Не розпочинати курити Припинити курити Захист пасивних курців
Алкоголь	Сквамозноклітинна карцинома ротової порожнини, глотки, горла та стравоходу (в синергії з тютюнопалінням) Менше доказів стосовно раку печінки, товстої кишки, прямої кишки та грудної залози Імовірно, рак шлунка та підшлункової залози	1А –	Обмежити вживання (мінімальний поріг залишається невідомим) Правильне харчування
Харчування	Рак товстої кишки та грудної залози Менше доказів: рак верхніх дихальних шляхів, травної системи, підшлункової залози, яєчника, ендометрію та простати	1В	Обмежити вживання висококалорійної їжі та цукровмісних напоїв Обмежити вживання червоного м’яса та продуктів м’ясоковбасного виробництва У достатній кількості вживати цільні злаки, бобові, овочі та фрукти
Ожиріння	Рак товстої кишки, стравоходу (аденокарцинома), нирки, грудної залози, ендометрію Менше доказів: рак карді шлунка, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, яєчника, щитоподібної залози, множинна міелома та мєнінгіома	1В	Контролювати масу тіла Знижувати масу тіла за наявності ожиріння
ФА	Рак товстої кишки, грудної залози, ендометрію	1В	Стимулювати ФА в загальній популяції
Професійна діяльність, стан довкілля	Див. таблицю 3	1А	Уникати канцерогенів, використовувати захисні засоби
УФО	РШ (базально- та сквамозноклітинна карцинома), злоякісна меланома	1А/1В	Зменшити контакт із сонячним промінням, особливо в дітей і підлітків; застосовувати сонцезахисні засоби; уникати користування соляріями
Інфекції	Див. відповідний розділ	1А	Вакцинація від гепатиту В та вірусу папіломи людини; діагностика та лікування інфекційних захворювань
Соціоекономічні фактори	Рак легені, шлунка, верхніх відділів травної системи, шийки матки	IIА	Заходи, спрямовані на усунення соціальної нерівності

Загалом поширеність раку є більшою в менш розвинених країнах. Окрім того, незалежно від рівня достатку країни, фіксується достовірно вищий ризик розвитку злоякісних пухлин легень, шлунка, верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та шийки матки в осіб з нижчим соціальним статусом (ступінь 2В) [22]. Це було підтверджено проведеним у Іспанії систематичним оглядом літератури з цього питання [23].

Для ліквідації соціоекономічної нерівності комісія ВООЗ із питань соціальних детермінант здоров’я виділяє такі необхідні зміни, як покращення умов проживання; усунення нерівномірного розподілу влади, грошей і ресурсів; оцінка проблеми та результатів проведених заходів. У світлі проблем громадського здоров’я в Європі впроваджується

низка стратегій, спрямованих на протидію соціальній нерівності [24].

Висновки

Первинна профілактика є найлегшим і найефективнішим способом запобігання раку. У таблиці 5 підсумовані головні фактори ризику та рекомендації з первинної профілактики раку.

Bayo J., Molina R., Perez J., Perez-Ruiz E., Aparicio J., Beato C., Berros J.P., Bolanos M., Grana B., Santaballa A. SEOM clinical guidelines to primary prevention of cancer (2018). Clin. Transl. Oncol. 2019; 21 (1): 106-113.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Новітні напрямки в онкології в Україні та світі

За останні 100 років в усьому світі онкологічні захворювання за рівнем поширеності перемістилися з десятого на друге місце, причому статистика свідчить про те, що кількість людей із злослихими новоутвореннями буде збільшуватися й надалі. На жаль, Україна посіла друге місце в Європі за темпами поширення онкологічних захворювань. Щороку в нашій країні реєструють більше 160 тисяч випадків злослих новоутворень, помирають близько 90 тисяч пацієнтів, із них 35% – працездатного віку. Це говорить про необхідність розробки нових підходів у лікуванні та діагностиці онкологічної патології. Саме цій тематиці був присвячений IX Міжнародний науковий конгрес «Нове в хірургії раку шлунково-кишкового тракту» з курсом «Сучасні аспекти імунотерапії злослих новоутворень». Захід проводився за підтримки Української спілки онкохірургів (УСО) та Європейської асоціації хірургів-онкологів (ESSO). Під час конференції присутні мали змогу почути виступи провідних фахівців із Південної Кореї, США, Швеції, Італії, Польщі. Окрім тематичних доповідей, були представлені онлайн-трансляції оперативних втручань на шлунку та прямій кишці із застосуванням лапароскопії, хірургії за допомогою найсучаснішого робота Da Vinci Surgical System Xi. Трансляція велася з операційних клініки університету «Йонсей» (Південна Корея). Також під час конгресу були розглянуті найновіші рекомендації стосовно лікування злослих новоутворень шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Проведення заходів такого формату є невід'ємною частиною безперервного розвитку всіх лікарів, які працюють із онкохворими.



У вступному слові голова УСО, директор Національного інституту раку (НІР), доктор медичних наук Олена Олександрівна Колеснік наголосила, що участь у конференціях та майстер-класах і здобуття нових знань є невід'ємною частиною життя кожного лікаря. Вона звернула увагу на те, що поруч із хірургічним лікуванням, променевою та хіміотерапією дедалі більшого поширення і розвитку набуває імунна терапія пухлин. Саме ця новітня технологія має активно використовуватися лікарями під час лікування пацієнтів з онкологічною патологією. Олена Олександрівна побажала всім присутнім плідної праці, нових корисних знань та цікавого спілкування з колегами.



Тему «Рак стравоходу. Сучасні підходи у хірургічному лікуванні» висвітлював член-кореспондент Національної академії медичних наук України (НАМН) України, президент ГО «Асоціація хірургів України», директор ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології (НІХТ) імені О.О. Шалімова», завідувач кафедри хірургії та трансплантології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика доктор медичних наук, професор Олександр Юрійович Усенко.

— Рак стравоходу посідає 8 місце в структурі онкологічної захворюваності та 6 — за смертністю у світі. Щорічно реєструється 465 тисяч нових випадків цієї патології та 400 тисяч випадків смерті від неї. Наразі, розроблені дві основні методи хірургічного лікування раку стравоходу — мініінвазивна та відкрита езофагектомія. У відсотковому співвідношенні проведених оперативних втручань на кожен метод припадає 50% пацієнтів. Варто зазначити, що тривалість оперативного втручання була вищою у пацієнтів, яким проводилася мініінвазивна езофагектомія, крововтрата у них була нижчою, як і тривалість перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії після операції. Різниця у кількості видалених лімфатичних вузлів не було. З метою профілактики ускладнень на базі НІХТ імені О.О. Шалімова був розроблений новий метод інвагінаційного механічного езофагогастроанастомозу. Для дослідження його ефективності було створено групу з 60 пацієнтів із захворюванням стравоходу та гастроєзофагеального переходу, яким виконували проксимальну резекцію шлунка з резекцією стравоходу. Пацієнти були поділені на дві групи по 30 чоловік у кожній: одним виконували проксимальну резекцію шлунка з резекцією стравоходу з формуванням інвагінаційного механічного езофагогастроанастомозу (група дослідження), іншим — проксимальну резекцію шлунка з резекцією стравоходу та формуванням механічного циркулярного анастомозу «кінець в бік» (група контролю). Після цього вираховувалася кількість післяопераційних ускладнень у вигляді неспроможності чи стриктури анастомозу. Неспроможність спостерігалася лише у двох випадках у групі контролю. Кількість стриктур через 12 місяців у групі дослідження була у п'ятьох випадках, у групі контролю — у 13 випадках.

Таким чином, за можливості слід використовувати переважно мініінвазивний метод оперативного втручання, яке повинно виконуватися у високотехнологічних центрах з можливістю лікування післяопераційних ускладнень з боку анастомозу за допомогою ендоскопічних маніпуляцій. Інвагінаційний механічний езофагогастроанастомоз довів

свою надійність у порівнянні з механічним анастомозом «кінець в бік» у зв'язку зі зменшенням кількості післяопераційних ускладнень.



Доповідь «Сучасні підходи в імунотерапії раку» представила завідувачка науково-дослідної лабораторії експериментальної онкології НІР, доктор медичних наук Наталія Миколаївна Храновська.

— Хоча імунотерапія — це новий метод у лікуванні злослих новоутворень, вона має давню історію. Так, ще в 1890 році вченими було повідомлено про регрес пухлин після інокуляції стрептококами, що викликають бешиху. В 1957 році вперше були проведені дослідження використання інтерферонів при лікуванні меланоми, а в 1995 Intron A одобрений як ад'ювантна терапія при цьому захворюванні. В 2001 р. вчені відкрили PD-1 — мембранний білок надсімейства імуноглобулінів, що відіграє роль у клітинному диференціюванні імунних клітин та має два ліганди — B7-H1 (який також відомий як PD-L1) і B7-DC (або PD-L2). З винайденням їхніх блокаторів розпочалася нова ера в імунотерапії. У 2010 році була описана перша ефективна блокада PD-1. У цьому ж році схвалено використання анти-CTLA-4 антигену, а в 2014-му — першого інгібітору PD-1 — пембrolізумабу. В 2017 році розроблена та прийнята терапія Т-лімфоцитами з химерними рецепторами до антигенів (CAR).

Сучасна концепція імунних взаємодій між пухлиною та організмом така: видалення — успішна елімінація трансформованих клітин і попередження розвитку новоутворення; рівновага — пухлинні клітини уникають загибелі під впливом імунних механізмів; «висковзування» — прогресування росту, коли злосликі клітини повністю уникають контролю з боку імунної системи.

Протипухлинна імунотерапія може бути активною та пасивною. Активна буває: неспецифічною — модифікатори біологічних реакцій (імуностимулятори, імуномодулятори та імунодепресанти); специфічною — протипухлинні вакцини на основі клітин злослих новоутворень, пептидів, ад'ювантів, гангліозидів, а також противірусні, ідіотипічні вакцини, антиідіотипічні антитіла. Пасивна поділяється на таргетну, до якої належать гуманізовані моноклональні антитіла та їх кон'юганти, та клітинну (адаптивну) — лімфокін-активовані клітери, цитотоксичні Т-лімфоцити, пухлинно-інфільтруючі Т-лімфоцити, Т-клітини з CAR.

У 2018 році Тасуку Хондзе та Джеймс Елісон отримали Нобелівську премію з медицини та фізіології за відкриття імунних контрольних точок та розробку препаратів для їх блокади. В нормі контрольні точки беруть участь у регуляції активності імунної відповіді, пригнічуючи опосередковану Т-клітинами відповідь, що попереджає пошкодження власних тканин під час інфекцій та аутоімунних процесів. Вони також беруть участь у блокуванні імунної системи під час вагітності та приживлення аллотрансплантата. Ці механізми підтримки імунного гомеостазу пухлина використовує для пригнічення імунної відповіді, тому ефектом терапії інгібіторами контрольних точок є стимуляція протипухлинної імунної відповіді.

Важливу роль у підтриманні імунного гомеостазу відіграють дендритні клітини, які називають професійними антигенпрезентуючими клітинами. Вони мають здатність до захоплення антигенів (фагоцитоз, ендцитоз, піноцитоз), а також можливість представляти на своїй поверхні чужерідний для організму антиген разом із молекулами головного комплексу гістосумісності. На основі цього розробляють протипухлинну

вакцину шляхом забору клітин із новоутворення, вирощування дендритних клітин із моноцитів крові пацієнта та їх культивування з пухлинними антигенами. Це забезпечує індивідуальну імунну відповідь на новоутворення, специфічну для кожного пацієнта.

Показаннями до імунотерапії є можливість ідентифікувати злосликі неоантигени та створити додатковий вплив на супресоване мікрооточення пухлини; більш рання стадія захворювання, мінімальні залишкові явища новоутворення чи його невеликий об'єм (збільшується ймовірність розвитку імунної відповіді), поєднання декількох видів терапії.

Таким чином, імунотерапія — це сучасна методика лікування онкологічної патології, яка надзвичайно активно розвивається і перед якою стоїть дуже багато нових завдань та викликів. Перевагою такого лікування є те, що воно легше переноситься та менш токсичне для пацієнтів, ніж хіміо- та променева терапія.



Завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик представив доповідь «Імуноонкологія та біомаркери: еволюція та вплив на тактику лікування пацієнтів».

— Біомаркери, за визначенням International Programme on Chemical Safety, це будь-яка речовина, структура або процес, які можна виміряти в організмі або його продуктах, завдяки чому можливо прогнозувати або впливати на перебіг захворювання. Враховуючи нові знання та розробки, зараз перед практикуючими лікарями стоїть питання: які біомаркери необхідно визначати (і від цього буде залежати подальший вибір імунотерапії), а які — ні (бо їхня роль у перебігу конкретного онкологічного захворювання вже визначена).

Вважається, що не мають підстав для оцінки рецептори для гормонотерапії раку передміхурової залози, мутація EGFR при злослих новоутвореннях голови та ший, експресія EGFR при колоректальному раку та будь-які маркери для хіміотерапії. Водночас потребують визначення ER, PgR, суперекспресія HER2 neu при раку грудної залози, мутації b-raf при меланомі, k-ras/n-ras при раку товстої кишки, BRCA 1/2 при раку грудної залози, яєчників, простати, підшлункової залози, c-KIT при GIST.

Важливим біомаркером є інгібуючий ліганд PD-L1, адже він має значення у підтримці імунного гомеостазу. В нормі він визначається у багатьох типах тканин і клітин та зв'язується з двома рецепторами — B7.1 та PD-1. B7.1 експресується на імунних клітинах: переважно на дендритних і, меншим чином, на Т-клітинах, а PD-1 — найчастіше на активованих Т-клітинах. Тому взаємодія рецептора PD-1 та ліганда PD-L1 може блокувати імунну відповідь.

Є різні підходи до оцінки рецепторів PD-L1. Це визначення за допомогою імуногістохімії (ІГХ) таких показників: tumor proportion score (відсоток життєздатних пухлинних клітин, які демонструють повне фарбування мембрани), tumor cell infiltrating immune cell (одночасне забарвлення пухлинних та імунних клітин), combined positive score (кількість пофарбованих клітин з PD-L1 — пухлинні клітини, лімфоцити, макрофаги, поділена на загальну кількість оцінюваних пухлинних клітин та помножена на 100).

До препаратів анти-PD-1/PD-L1 терапії належать інгібітори імунних контрольних точок: пембrolізумаб, ніволумаб, атезолізумаб, авелумаб та дурвалумаб. Вони ефективні при

багатьох пухлинних утвореннях: раку легені, меланомі, раку нирки, при резистентних до попереднього лікування лімфомі Ходжкіна, гепатоцелюлярній карциномі, раку шлунка та ін. Загалом така імунотерапія показана при більш ніж 50 видах злоякісних новоутворень.

Водночас біомаркер PD-L1 має певні недоліки: тести технічно складні та недосконалі, а висновки можуть бути різними залежно від антитіл чи аналізу; дані для архівованих тканин відрізняються від нещодавньої біопсії, неоднорідність пухлини може давати хибнопозитивні результати. PD-L1 більш корисний у визначенні того, які саме пухлини, а не пацієнти, підлягають лікуванню. Експресія цього маркера є менш актуальною для комбінованої терапії. За відсутності імунної інфільтрації результати дослідження будуть хибними.

Ще однією групою біологічних маркерів є MMRd (дефіцит репарації неспарених основ ДНК) та MSI-H (високий рівень мікросателітної нестабільності). Методом ІГХ тестують 4 білки: MLH1, MLH6, PMS2, MSH2. Їх наявність є нормою, в іншому випадку потрібне генетичне тестування, зокрема, методами секвенування. MSI частіше визначається при раку шлунково-кишкового тракту та геніто-урологічних новоутвореннях.

Також перспективним є визначення мутаційного навантаження на пухлину (tumor mutational burden, TMB). Це група антигенів, які імунна система може розпізнати і знищити. Однак, як правило, лише один (зрідка декілька) специфічних неоантигенів запускають усю імунну відповідь — це називається імуногенним навантаженням на неоантиген. Він є ідеально клональним, тобто присутній в усіх ракових клонах. При цьому важливий тип HLA пацієнта. Якщо вдасться ідентифікувати неоантиген та стимулювати імунну відповідь саме проти нього, то можна буде отримати ідеальний біомаркер та, відповідно, імунотерапевтичну мішень. Але ця методика перебуває на стадіях розробки.

Таким чином, біомаркери широко використовуються для визначення показань до ефективного протипухлинного лікування. При застосуванні імунотерапії анти-PD-1/PD-L1-препаратами для деяких типів раку (низькодиференційованої карциноми легені, раку шийки матки, уrogenітальних злоякісних новоутворень) рекомендовано оцінювати експресію рецепторів PD-L1. Крім того, показанням до імунотерапії є виявлення MSI/MMRd, незалежно від типу пухлини. Водночас проводиться пошук нових біомаркерів (TMB, неоантигени та ін.).



Тему «Пацієнти з метастазами в головний мозок» розкрив **завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов**.

— Частота метастазування злоякісних пухлин у головний мозок становить 8%, а найчастіші локалізації первинної пухлини — легені та молочні залози.

Найчастіше метастази бувають при меланомі, нирково-клітинному та колоректальному раку. Варто зазначити, що раніше безсимптомні метастази в мозок залишалися непоміченими, а симптомні метастази у хворих на онкологічні захворювання окремо не реєструвалися. Протоколи ведення пацієнтів не рекомендували проводити МРТ головного мозку до появи симптомів. Зараз спостерігається збільшення тривалості життя онкологічних хворих, в тому числі на стадії метастатичної прогресії, збільшення випадків ятрогенного метастазування, розвиток потужних методів нейровізуалізації. За різними оцінками, у 20% пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями клінічно будуть розвиватися метастази в головний мозок, при цьому під час розтинів їх виявляють у 40% випадків.

Метастазування в центральну нервову систему (ЦНС) — це серйозна проблема, адже вона свідчить про здатність пухлинних клітин проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Водночас протипухлинні препарати не володіють такою здатністю. ГЕБ має важливе значення на ранніх етапах метастазування, адже перешкоджає потраплянню злоякісних клітин у ЦНС; у разі вже реалізованих метастазів його проникливість збільшується. При пухлинних ураженнях до 0,2 мм ГЕБ залишається непошкодженим. Коли ж у паренхімі мозку діаметр метастазів перевищує 1–2 мм, ГЕБ стає структурно та функціонально проникливим. Руйнування ГЕБ може бути локальним. При деяких пухлинах він довго залишається інтактним. Цікаво, що метастази в мозку, як правило, виникають на межі сірої та білої речовини, поширення злоякісних клітин та їх локалізація залежать від об'єму та кровотоку в тканинах, тому 80% з них знаходяться в півкулях, 15% — у мозочку та 5% — у стовбурі; в більшості хворих вони носять множинний характер.

Метастази починають проявлятися тоді, коли відбувається руйнування чи зміщення мозкової тканини, виникає перитуморальний набряк, судинні тромбози, підвищується внутрішньочерепний тиск. Клінічно це проявляється головним болем, неврологічним дефіцитом, судомами та когнітивними

порушеннями. Виживаність пацієнтів після розвитку симптомів метастазів зазвичай вимірюється в тижнях чи місяцях. Протягом 2 років виживає 8,1% пацієнтів.

Важливо, що завдяки щільним контактам між ендотеліальними клітинами лікарські препарати можуть проникати через ГЕБ тільки у вигляді дрібних гідрофільних молекул, а великі молекули, з яких складаються цитостатики, таргетні препарати та антитіла, потребують активного транспорту через рецептор-опосередкований трансцитоз. При цьому АВС-транспортери (Р-глікопротеїни) активно відкачують та видаляють препарати з мозку.

Системна терапія може використовуватися у пацієнтів, симптоми метастазів у яких відсутні чи незначні. Якщо ж вони стають вираженими та супроводжуються набряком, додатково призначають дексаметазон 4 мг/добу. Хіміотерапія при метастазах у ЦНС застосовується, якщо неможливо застосувати променеву терапію чи виконати оперативне втручання. Зазвичай використовують ті ж цитостатики, що і для системного лікування первинної пухлини. Вважається, що добре проникають через ГЕБ наступні препарати: топотекан, ірино-текан, прокарбазин, карбоплатин з паклітакселом, цисплатин, пеметрексед та темозоломід.

Зараз для лікування метастазів у ЦНС також використовуються імунотерапія. Важливо, що адаптивний протипухлинний імунітет є поліклональним, імунна відповідь спрямована на всі клітини пухлини, а не тільки на ті, які експортують мутантні гени. Адаптивний протипухлинний імунітет має властивості пам'яті, що збільшує тривалість ремісії. Водночас анти-PD-L1-препарати не проникають через ГЕБ, а експресія PD-L1 у клітинах первинної пухлини при церебральних метастазах іноді може відрізнитися. Відсоток пухлинних інфільтруючих лімфоцитів (TIL) варіює від повної відсутності до високої щільності і тільки 50% метастазів мають щільний імунний функціональний інфільтрат. Мутаційне навантаження в тканині ЦНС низьке, що також впливає на результати лікування. Ще одним проблемним аспектом є те, що пацієнти з метастазами в ЦНС для зменшення набряку тканин отримують кортикостероїди, а під час їх прийому частота імунної відповіді знижується на 15%.

Препарати для анти-PD-1-терапії нейротоксичні, під час їх використання може виникати міастенія, моторна нейропатія, полінейропатія, мієліт, енцефаліт та мозочкова атаксія. Тому цей вид лікування підходить лише для пацієнтів із супратенторіальними метастазами, а наявність їх у середньому мозку, мості, мозочку, продовгуватому чи спинному мозку, а також внутрішньочерепні крововиливи в анамнезі та постійна потреба в кортикостероїдах є протипоказанням для призначення анти-PD-1-препаратів.

Для оцінювання результатів лікування пацієнтів з новоутвореннями у головного мозку була розроблена нейроонкологічна оцінка, де враховувалися зміни розмірів пухлини, клінічний статус пацієнта та використання стероїдів. Згідно з цими критеріями, якщо у клінічно стабільного пацієнта спостерігається ріст старих чи поява нових метастазів, необхідно повторювати нейровізуалізацію через 3 місяці, а при погіршенні стану — раніше. Якщо клінічний стан пацієнта значно погіршується на тлі росту старих чи появи нових уражень головного мозку (це можна назвати істинною прогресією), в такому випадку імунотерапію слід припинити.

Отже, проблема метастазів у ЦНС є надзвичайно складною та потребує особливих комплексних підходів у веденні онкологічних пацієнтів. А можливість проведення імунотерапії у таких випадках залишається доволі дискусійним питанням.

Кількість онкохворих в Україні та світі невпинно зростає. У цьому винні глобальні зміни екології та клімату, харчування та шкідливі звички. Зараз онкологічна патологія займає друге місце за рівнем смертності, поступаючися лише серцево-судинним захворюванням. Це створює нові виклики перед дослідниками та лікарями, адже зростає необхідність у ранній діагностиці та ефективному лікуванні. Все більшого поширення поряд із такими традиційними методами лікування, як променева та хіміотерапія, разом з хірургічним втручанням набуває імунотерапія. Вона дозволяє підібрати специфічну для конкретного пацієнта методику лікування, а також легше переноситься хворими. Тому чимало доповідей на IX Міжнародному науковому конгресі «Нове у хірургії раку шлунково-кишкового тракту» з курсом «Сучасні аспекти імунотерапії злоякісних новоутворень» було присвячено цій тематичі. Також на заході були представлені найсучасніші методики оперативних втручань при різноманітних онкологічних захворюваннях, які зацікавили не лише онкологів, але й хірургів загальної практики, які стикаються з ними щодня в ургентних умовах. Проведення конференцій та майстер-класів на такому високому рівні, а також можливість поділитися своїм досвідом з колегами відіграє ключову роль у повноцінному безперервному розвитку як лікарів, так і медичної системи в цілому.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**



П'ять пріоритетів Програми медичних гарантій

3 1 квітня 2020 р. у повному обсязі запрацює Програма медичних гарантій. Вона включає перелік медичних послуг, які пацієнт зможе гарантовано отримати безоплатно. Серед них виділено п'ять пріоритетних послуг, які Національна служба здоров'я України оплатить за підвищеним тарифом.

Програма медичних гарантій включає первинну, амбулаторно-поліклінічну, стаціонарну, екстрену, паліативну медичну допомогу, медичну реабілітацію та програму відшкодування вартості лікарських засобів («Доступні ліки»).

Стани та захворювання, смертність від яких найбільше впливає на тривалість і якість життя людей в Україні, виділяються як пріоритетні. Тобто надання медичної допомоги при цих станах вимагає підвищення її якості та зниження рівня захворюваності й смертності українців.

Пріоритетами стали:

- лікування гострого інфаркту міокарда;
- лікування гострого мозкового інсульту;
- допомога при пологах;
- неонатальна допомога;
- ендоскопічні обстеження, спрямовані на ранню діагностику онкологічних захворювань.

Лікарня або поліклініка, яка хоче надавати пріоритетні послуги і укласти договір з Національною службою здоров'я України, має відповідати переліку вимог для таких послуг. Серед них — наявність необхідного обладнання, лікарських засобів і фахівців, які зможуть надати пацієнту якісну та кваліфіковану допомогу.

Понад половину смертей в Україні провокують серцево-судинні хвороби. Серед них найпоширенішими є інсульт та інфаркт міокарда.

Інсульт став однією з основних причин смерті й інвалідності в Україні. Щорічно від нього помирає 40–45 тис. осіб, це майже 25% від усіх захворілих. Також щороку в Україні реєструють 50 тис. випадків інфаркту міокарда. Рівень смертності від гострого інфаркту міокарда — 30%.

У медичну допомогу при інсульті/інфаркті міокарда входять:

- діагностика (комп'ютерна, магнітно-резонансна томографія, ангіографія, екстрені лабораторні дослідження);
- проведення тромболітичної терапії (інсульт), стентування (інфаркт);
- цілодобовий моніторинг стану пацієнта у реанімації;
- реабілітаційна допомога у гострий період.

У 2018 р. в Україні відбулося 335 тис. пологів. Надання якісної безоплатної медичної допомоги при пологах є одним з пріоритетних напрямів охорони здоров'я. 3 1 квітня 2020 р. гарантований пакет медичних послуг при пологах включатиме:

- фізіологічні пологи;
- ургентний і плановий кесарів розтин;
- моніторинг стану породіллі та дитини;
- знеболювання під час пологів;
- лабораторні й інструментальні дослідження;
- інтенсивна терапія в разі виникнення ускладнень у породіллі;
- реанімація та стабілізація стану новонародженого;
- вакцинація відповідно до Національного календаря щеплень;
- метаболічний скринінг у новонароджених;
- консультація з питань грудного вигодовування та післяпологової контрацепції.

Щороку близько 20 тис. немовлят народжуються передчасно (кожний 15-й новонароджений). Україна посідає одне з перших місць у Європі за показником дитячої смертності — 7,5 на 1 тис. народжених живими (у країнах ЄС — 3,4 на 1 тис.), саме тому медична допомога новонародженим визначена пріоритетним напрямом фінансування.

Програма медичних гарантій включає такі види медичної допомоги новонародженим у складних неонатальних станах:

- інтенсивна терапія;
- респіраторна (дихальна) підтримка;
- цілодобове парентеральне харчування;
- цілодобове бактеріологічне, рентгенологічне, ультразвукове обстеження;
- аудіологічний та офтальмологічний скринінг новонароджених з гестаційним віком до 32 тижнів та масою тіла при народженні менше 1500 г;
- вакцинація відповідно до Національного календаря щеплень;
- метаболічний скринінг.

За темпами поширення раку Україна посідає 2-ге місце в Європі. 65 тис. осіб щороку помирають від раку, а 140 тис. дізнаються про свою хворобу.

Одним з основних компонентів комплексної стратегії ВООЗ боротьби з онкозахворюваннями є профілактика, діагностика та скринінг. Раннє виявлення онкологічних захворювань дозволить знизити рівень смертності серед населення. Саме тому ендоскопічні дослідження, спрямовані на ранню діагностику онкологічних захворювань, стали пріоритетними у Програмі медичних гарантій. На них передбачено 1 млрд грн. У гарантований пакет безоплатних обстежень входить:

- маммографія;
- гістероскопія;
- езофагогастродуоденоскопія;
- колоноскопія;
- цистоскопія;
- бронхоскопія.

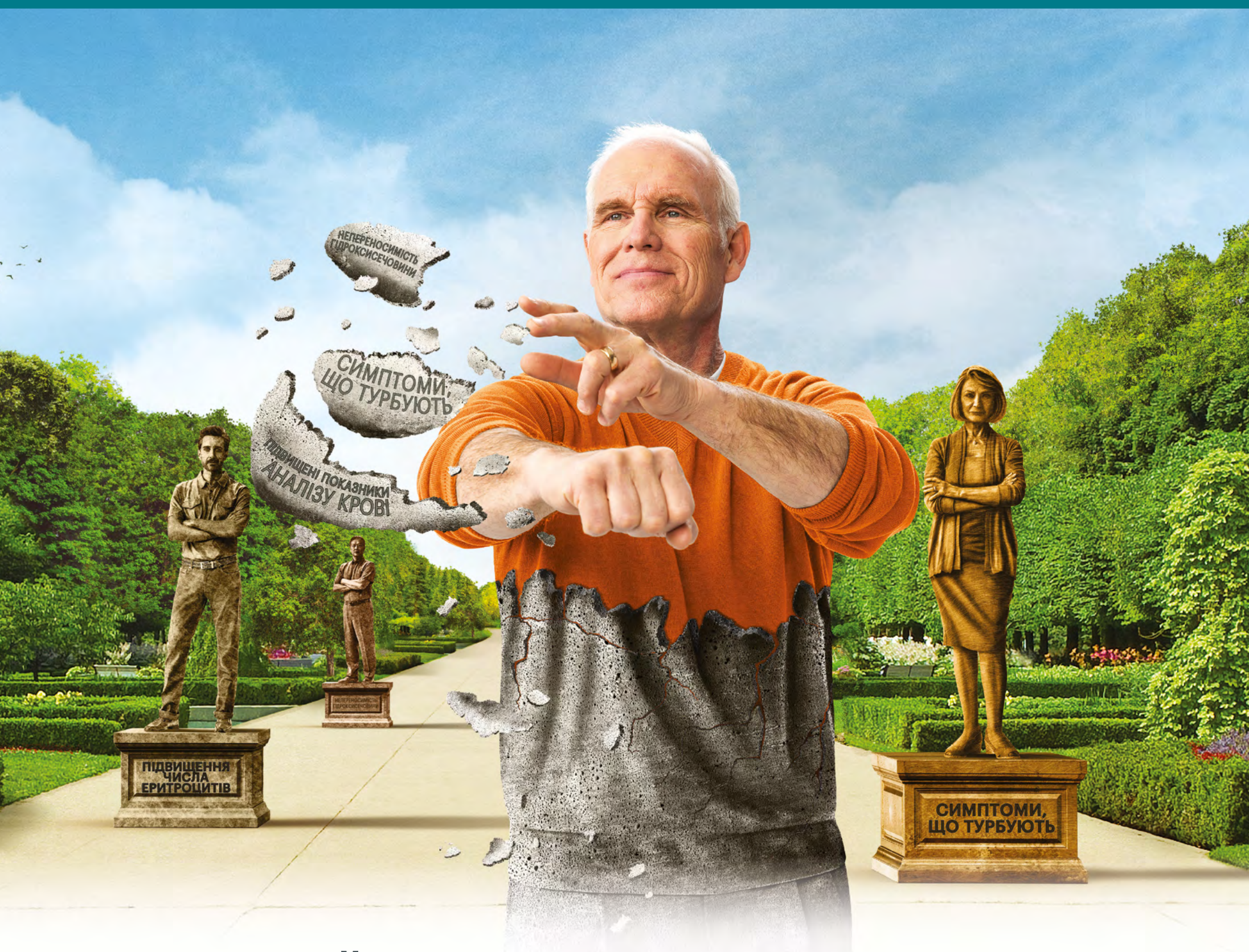
Щоб пройти дослідження, потрібно мати направлення від сімейного лікаря або вузького спеціаліста. Дізнатися, в якому віці та за якими показаннями слід пройти обстеження, можна за посиланням: <https://bit.ly/2Ni1Ag7>.

Детальніше про Програму медичних гарантій та пріоритетних послуг читайте за посиланням: <https://bit.ly/2skwCNI>.

<https://moz.gov.ua/>

ДЖАКАВІ® затверджений

для лікування пацієнтів з недостатнім контролем істинної поліцитемії (ІП)¹



Комплексний контроль клінічного перебігу істинної поліцитемії^{2, 3}

 **ДЖАКАВІ®**
руксолітиніб



ДЖАКАВІ. Важливо. Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися з інструкцією з медичного застосування лікарського засобу. **Склад.** Діюча речовина ruxolitinib; 1 таблетка містить 5, 15 або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01XE18. **Показання.** Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії або мієлофіброзу внаслідок есенційної тромбоцитемії. **Дозування.** До початку терапії необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів. Показники загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім – за клінічними показаннями до стабілізації показників крові. Рекомендована початкова доза становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 100 000/мм³ і 200 000/мм³ і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200 000/мм³. Немає достатньої інформації про застосування препарату пацієнтам з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50 000/мм³ і 100 000/мм³. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції сечовивідних шляхів; анемія; тромбоцитопенія; нейтрофілія; кровотечі (будь-які, в тому числі внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці, носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та ін., гематурія); збільшення маси тіла; гіперхолестеринемія; запаморочення; головний біль; підвищений рівень аланінамінотрансферази; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. Часто: оперізувальний герпес; внутрішньочерепні крововиливи; кровотечі шлунково-кишкового тракту; метеоризм. Нечасто: туберкульоз. **Упаковка.** 14 таблеток у блістері, по 4 блістери в коробці з картону пакувального. 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону в коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Регістраційне посвідчення** № UA/13456/01/01; UA/13456/01/02; UA/13456/01/03. Наказ № 1820 МОЗ України від 16.08.2019.

Література. 1. Інструкція з медичного застосування препарату. 2. Vannucchi A.M., Kiladjan J.J., Griesshammer M. et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015; 372(5):426-435. 3. www.jakavi.com

Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів. Інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів на медичну тематику. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua. Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісес АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.

UA/JAK/03.2020/03/32803

Vikas Gupta, Heidi E. Kosiorek, Adam Mead, Rebecca B. Klisovic, Dmitriy Berenzon, Abdulraheem Yacoub, Auro Viswabandya, Ruben A. Mesa, Judith Goldberg, Leah Price, Mohamed E. Salama, Rona Singer Weinberg, Raajit Rampal, Noushin Farnoud, Amylou C. Dueck, John O. Mascarenhas, Ronald Hoffman

Терапия руксолитинибом с последующим использованием режима кондиционирования сниженной интенсивности с целью выполнения трансплантации кроветворных клеток при миелофиброзе

Исследование MPD-RC 114

Миелофиброз (МФ) представляет собой хроническое онкогематологическое заболевание, которое характеризуется анемией и тромбоцитопенией различной степени, фиброзом костного мозга, экстрамедуллярным гемопоэзом, спленомегалией и обусловленными действием цитокинов симптомами воспаления, а также повышенной вероятностью трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и снижением предполагаемой продолжительности жизни. Отличительным признаком МФ является дисрегуляция сигнального пути ферментов янус-киназ JAK-STAT, которая отмечается независимо от наличия фенотипических драйверных мутаций генов *JAK2*, *CALR* и *MPL*. Использование инновационных препаратов группы ингибиторов янус-киназ (JAK1/2), в частности руксолитиниба, обеспечивает контроль симптомов МФ [1, 2]. Однако при МФ благоприятные эффекты руксолитиниба и других ингибиторов JAK ограничиваются их неспособностью уничтожать клоны злокачественных стволовых клеток [3].

Эффективность терапии ингибиторами JAK при МФ варьируема: так, отмечается достоверно меньшая продолжительность клинического ответа у определенных категорий больных (у пациентов с анемией, нуждающихся в гемотрансфузии, у пациентов с высокой оценкой по Динамической международной прогностической системе балльной оценки – DIPSS, а также у лиц с наличием мутаций *ASXL1/EZH2*) [4, 5]. В настоящее время единственным доступным способом излечения МФ является аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК), однако данная процедура ассоциирована с высокой частотой безрецидивной смертности (БРС) в результате отторжения трансплантата (ОТ), проявлений гепатотоксичности используемых иммуносупрессантов и развития болезни трансплантат против хозяина (БТПХ) [6-8].

Уменьшить частоту возникновения проявлений токсичности, связанных с проводимой перед ТКСК подготовительной терапией, помогло использование режима кондиционирования сниженной интенсивности (РКСИ) [9]. Тем не менее, в проспективном исследовании MPD-RC 101 (проведенном Консорциумом по изучению миелопролиферативных заболеваний, MPD-RC) выявлено, что использование РКСИ на основе флударабина и мелфалана ассоциировалось с высокой частотой ОТ (26%) у пациентов, получавших трансплантаты от неродственных доноров (НРД) [10]. В другом проспективном исследовании, проведенном Европейской группой по трансплантации костного мозга (European Bone Marrow Transplant group), сообщалось о низкой частоте развития ОТ (всего 2%) при использовании РКСИ на основе флударабина и бусульфана. Однако при этом 11% пациентов потребовалось дополнительное введение стволовых клеток, что указывало на значимую дисфункцию трансплантата [11].

Было выдвинуто предположение о том, что лечение ингибитором JAK руксолитинибом перед ТКСК может улучшать клиническое состояние пациентов посредством ослабления симптомов, связанных со спленомегалией и воспалением, тем самым повышая их функциональный статус перед вмешательством. Кроме того, ожидалось, что уменьшение размеров селезенки на фоне терапии руксолитинибом будет ускорять восстановление гематологических показателей, а опосредованная ингибиторами JAK1 нисходящая регуляция

уровней цитокинов – способствовать снижению риска развития тяжелой БТПХ. При этом в качестве основных потенциальных проблем, связанных с указанной стратегией, рассматривались возможные эффекты отмены после прекращения приема руксолитиниба перед ТКСК, неблагоприятное влияние на трансплантат ввиду лекарственно-индуцированной цитопении, повышенный риск инфекций вследствие нарушения функции дендритных клеток и естественных киллеров, а также вероятное ослабление эффекта «трансплантат после лейкоза» [3].

Для того чтобы прояснить данные вопросы, MPD-RC было спланировано многоцентровое исследование по изучению потенциальной возможности комбинирования руксолитиниба с РКСИ у пациентов с МФ – исследование MPD-RC 114 (рис. 1).

Первичная цель исследования MPD-RC 114 заключалась в оценке реальной возможности комбинирования руксолитиниба с РКСИ на основе флударабина и бусульфана как метода, потенциально способного повысить вероятность достижения успешного результата ТКСК. «Успех» определялся как выживание пациента и отсутствие у него ОТ через 100 суток после ТКСК. Ключевые вторичные конечные точки включали гематологическое восстановление, ОТ, БРС, острую БТПХ, хроническую БТПХ, рецидив, общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также оценку результатов лечения самими пациентами.

Методы

Это многоцентровое исследование координировалось MPD-RC и проводилось на базе клинических центров США, Канады и Европы. Критериями включения в исследование являлись документально подтвержденный диагноз первичного МФ, МФ после перенесенной эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с заболеванием промежуточного-2/высокого риска согласно DIPSS либо с заболеванием промежуточного-1 риска при наличии как минимум одного из следующих дополнительных факторов: зависимость от трансфузий эритроцитарной массы, неблагоприятный кариотип или тромбоцитопения, <20% (позже это количество было снижено исследователями до <10%) бластов в периферической крови или в костном мозге, а также количество тромбоцитов >50×10⁹/л. Пациенты, которые получали руксолитиниб в течение менее чем 6 месяцев перед исследованием, могли быть включены в него при условии, что они принимали стабильную дозу препарата и у них не было выявлено доказательств утраты ответа. Пациенты с наличием клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о циррозе печени либо активном гепатите А, В или С, а также пациенты, нуждавшиеся в терапии мощным ингибитором СYP3A4 перед включением в исследование, были исключены. В качестве пригодных доноров использовали подобранных родственных доноров (РД; 6/6

или 5/6 совпадающих антигенов либо аллелей) или НРД (10/10 или 9/10 совпадающих антигенов либо аллелей).

Терапия руксолитинибом перед ТКСК и постепенное снижение его дозы

Цель лечения руксолитинибом перед выполнением ТКСК заключалась в применении его полных переносимых доз на протяжении как минимум 56 дней, после чего в течение 4 дней дозу постепенно снижали, а затем прекращали терапию за 1-2 дня до начала использования РКСИ. Стартовую дозу руксолитиниба определяли на основании исходного количества тромбоцитов. Пациенты с количеством тромбоцитов >200×10⁹/л начинали прием препарата с дозы 20 мг 2 раза в сутки, от 100 до 200×10⁹/л – 15 мг 2 раза в сутки, от 50 до 99×10⁹/л – 10 мг 2 раза в сутки. Мониторинг количества тромбоцитов проводили еженедельно, а у пациентов с количеством тромбоцитов <50×10⁹/л – дважды в неделю. За всеми пациентами осуществлялось тщательное наблюдение с целью выявления признаков синдрома отмены либо симптомов высвобождения цитокинов перед началом подготовительной терапии.

Подготовительная терапия и профилактика БТПХ

Подготовительная терапия (режим кондиционирования) включала внутривенное (в/в) введение флударабина (40 мг/м² в сутки на протяжении 4 дней) и в/в введение бусульфана (2 мг/кг в сутки на протяжении 4 дней) с -5 до -2 дня. Для профилактики БТПХ применяли ингибитор кальциневрина (циклоsporин или такролимус) в сочетании с метотрексатом в дозе 10 мг/м² в день +1 и в дозе 5 мг/м² в дни +3 и +6. Дозы циклоsporина и такролимуса корректировали в соответствии с остаточными концентрациями препаратов в крови и поддерживали в диапазоне 200-400 мг/л и 8-12 нг/мл соответственно. Ингибитор кальциневрина применяли на протяжении 6 мес и при отсутствии БТПХ его дозу постепенно снижали. Реципиенты трансплантатов от НРД либо от несовместимого донора получали дополнительную профилактику БТПХ низкими дозами антилимфоцитарного глобулина (АТГ) – 0,5 мг/кг в день -3 и 2 мг/кг в дни -2 и -1. В качестве рекомендованного источника трансплантата рассматривали мобилизованные клетки периферической крови.

Дизайн исследования

В каждой из 2 групп пациентов (одна группа получала трансплантаты от РД, а вторая – от НРД) был использован двухстадийный дизайн исследования II фазы. Цель заключалась в снижении высокой частоты ОТ и БРС, о которых сообщалось в предыдущем исследовании MPD-RC [10].

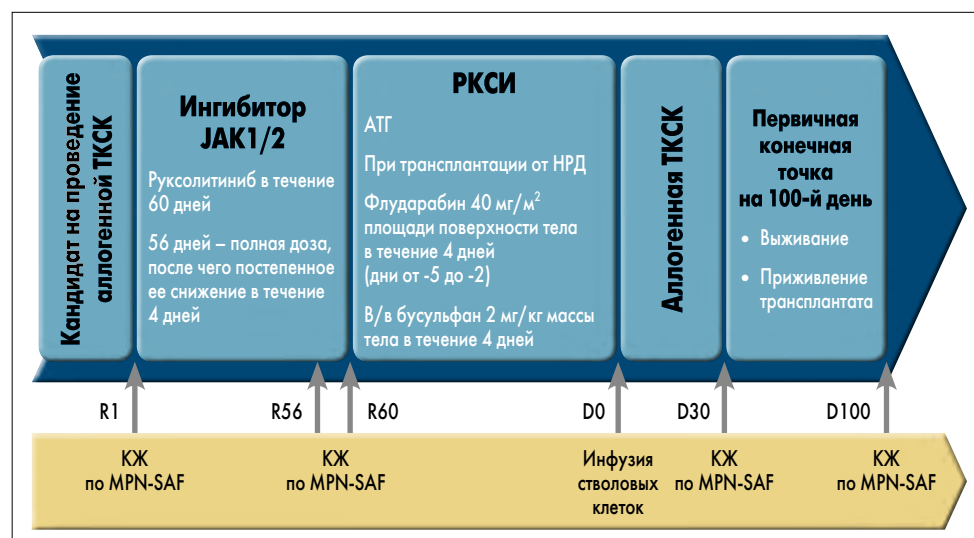


Рис. 1. Схема исследования MPD-RC 114
АТГ – антилимфоцитарный глобулин; MPN-SAF – форма оценки симптомов миелопролиферативного новообразования; КЖ – качество жизни; R1 – первый день лечения руксолитинибом; R56 – начало постепенного снижения дозы руксолитиниба; R60 – последний день приема руксолитиниба; D0 – день ТКСК; D30, D100 – дни после ТКСК

Продолжение на стр. 28.

Vikas Gupta, Heidi E. Kosiorek, Adam Mead, Rebecca B. Klisovic, Dmitriy Berenzon, Abdulraheem Yacoub, Auro Viswabandya, Ruben A. Mesa, Judith Goldberg, Leah Price, Mohamed E. Salama, Rona Singer Weinberg, Rajit Rampal, Noushin Farnoud, Amylou C. Dueck, John O. Mascarenhas, Ronald Hoffman

Терапия руксолитинибом с последующим использованием режима кондиционирования сниженной интенсивности с целью выполнения трансплантации кроветворных клеток при миелофиброзе

Исследование MPD-RC 114

Продолжение. Начало на стр. 27.

Согласно плану исследования, на его первой стадии необходимо было включить 11 пациентов в каждую из двух групп (реципиенты от РД и реципиенты от НРД) и оценить частоту терапевтических неудач (определенных как наступление смерти или ОТ при оценке на 100-й день исследования). В соответствии с планом вторая стадия исследования не проводилась в том случае, если неэффективность лечения констатировали более чем у 6 из 11 пациентов в группе трансплантации от НРД и более чем у 3 из 11 пациентов в группе трансплантации от РД. Случаи отказа от проведения ТКСК ввиду развития проявлений токсичности, связанных с приемом руксолитиниба, прогрессирования заболевания или необходимости в выполнении спленэктомии перед вмешательством рассценивались как терапевтическая неудача. Если же исследование успешно переходило ко второму этапу, то его целью являлся набор в общей сложности 50 пациентов в группу трансплантации от РД и 26 пациентов — в группу трансплантации от НРД.

Результаты

Медиана возраста участников исследования составляла 59 (от 39 до 70) лет. Почти у половины (48%) пациентов был диагностирован первичный МФ, а у 52% имел место МФ, развившийся после истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. Мутации высокомолекулярного риска (HMR), определенные как

наличие генов *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2* или *IDH1/2*, были выявлены у 10 (50%) пациентов. На момент включения в исследование большинство (81%) пациентов ранее не принимали руксолитиниб. Все пациенты получили трансплантат клеток периферической крови. Медиана длительности периода последующего наблюдения за выжившими пациентами составляла 24 мес (от 9 до 33 мес).

Включение на I стадии

Группа трансплантации от РД. В целом в группу трансплантации от РД было включено 7 пациентов. В этой группе зафиксировано 3 случая терапевтической неудачи, поэтому дальнейший набор в нее происходил в соответствии с заранее определенными критериями. Двум из 3 пациентов так и не была выполнена ТКСК. У первого пациента в периферической крови были обнаружены бласты в количестве 10% на момент включения, а также комплексный кариотип, во время приема руксолитиниба у него констатировано быстрое прогрессирование заболевания в ОМЛ. Хотя эта трансформация не рассматривалась как связанная с применением руксолитиниба, данное событие рассценили как терапевтическую неудачу. После этого события в протокол были внесены поправки с целью ограничения набора, т.е. включали только пациентов с МФ в хронической фазе (бласты <10%). Другой пациент, получавший руксолитиниб, внезапно скончался по неизвестной причине. Третий случай терапевтической

неудачи в этой группе был обусловлен развитием первичного ОТ в +30-й день исследования.

Группа трансплантации от НРД. Всем 14 пациентам, включенным в группу трансплантации от НРД, данное вмешательство было выполнено в соответствии с планом. В этой группе было зафиксировано 4 случая терапевтической неудачи, включая 2 случая по причине вторичного ОТ и 2 случая по причине смерти в течение первых 100 дней.

Таким образом, из общего количества включенных в исследование пациентов (n=21) 19 больным (5 из 7 реципиентов от РД и всем 14 реципиентам от НРД) была выполнена запланированная ТКСК.

Терапия руксолитинибом перед ТКСК (n=21)

Как было указано выше, 2 пациента в группе трансплантации от РД не дошли до этапа выполнения ТКСК: 1 по причине прогрессирования заболевания в ОМЛ, а другой — ввиду внезапной смерти по неизвестной причине. Всем 19 пациентам, перенесшим ТКСК, была успешно постепенно снижена доза руксолитиниба, о возникновении синдрома высвобождения цитокинов, синдрома отмены либо спленомегалии вследствие прекращения приема препарата не сообщалось. После прекращения приема руксолитиниба ни у одного пациента не было зафиксировано каких-либо задержек в сроках проведения запланированной ТКСК.

Информация об оценке по MPN-SAF была доступна в отношении всех 19 пациентов, которым проводилась ТКСК, на момент включения в исследование и перед назначением режима кондиционирования. Достоверное улучшение балльной оценки по MPN-SAF наблюдалось у 9 (47%) пациентов, включая 6 пациентов со снижением исходных показателей на >50% и 3 пациентов с их снижением на 25-50%. У 4 пациентов селезенка исходно не пальпировалась. Из 11 пациентов, которым проводилась ТКСК и у которых были доступны данные о размерах селезенки, у 4 больных имело место уменьшение ее размера более чем на 50%, у 1 пациента — на 25-50%, а у 6 не отмечалось улучшения по сравнению с исходным размером до окончания лечения ритуксимабом.

Результаты ТКСК

Гематологическое восстановление и частота ОТ. Медиана времени до восстановления уровней нейтрофилов и тромбоцитов составила 23 дня (95% доверительный интервал — ДИ — 13-31) и 30 дней (95% ДИ 18-57) соответственно. У 3 пациентов развилось ОТ: у 1 — первичное, у 2 — вторичное. У обоих пациентов со вторичным ОТ отмечалось >95% приживление донорского трансплантата на +30-й день, но впоследствии выявлено уменьшение количества клеток крови. Кумулятивная частота ОТ через 24 мес составила 16% (95% ДИ 5-46%; рис. 2А).

У одного пациента с первичным МФ не отмечалось уменьшения размера селезенки или улучшения оценки по MPN-SAF перед проведением ТКСК. У двух пациентов с ОТ выявлено значимое уменьшение размера селезенки и улучшение показателей согласно MPN-SAF.

Острая и хроническая БТПХ. В целом острая БТПХ развилась у 12 пациентов (включая 3 случая 1 степени, 6 случаев 2 степени и 3 случая 3 степени). Кумулятивная частота острой БТПХ 1/2 и 3 степени через 24 мес составляла 48% (95% ДИ от 29 до 79%) и 16% (95% ДИ от 5 до 46%) соответственно (рис. 2Б). Ни у одного пациента не диагностирована острая БТПХ 4 степени или рефрактерная к кортикостероидам форма данной болезни.

Из 16 пациентов, оставшихся в живых к 100-му дню исследования, у 11 развилась хроническая БТПХ. У 6 из этих 11 пациентов хроническая БТПХ прогрессировала из острой БТПХ, а у остальных 5 пациентов хроническая БТПХ развилась *de novo*. Кумулятивная частота хронической БТПХ через 24 мес составляла 76% (95% ДИ от 50 до 100%; рис. 2В). Из 11 пациентов с хронической БТПХ у 8 отмечалась легкая форма болезни, а у 3 — средняя/тяжелая. Случаев тяжелой хронической БТПХ не наблюдалось.

БРС, ОВ и ВБП. У 2 из 19 пациентов, которым была выполнена ТКСК, развился рецидив. Кумулятивная частота БРС у пациентов, перенесших ТКСК, составила 16% (95% ДИ 5-46%) через 100 дней исследования и 28% (95% ДИ 13-63%) через 2 года (рис. 2А). На основании анализа данных всех рандомизированных пациентов, начавших получать лечение (ITT-анализ), 2-летняя ОВ составляла 63% (95% ДИ 45-90%) у всех участников исследования (n=21), 51% (95% ДИ 24-100%) в группе трансплантации от РД (n=7) и 70% (95% ДИ 49-100%) — в группе трансплантации от НРД (n=14; рис. 2Г). Показатели ВБП через 2 года составили 59% (95% ДИ 40-86%), 51% (95% ДИ 24-100%) и 63% (95% ДИ 42-95%) соответственно. Не отмечалось различия в выживаемости между пациентами, имевшими 1 мутацию HMR, и пациентами без мутаций HMR (P=0,99). У всех пациентов,

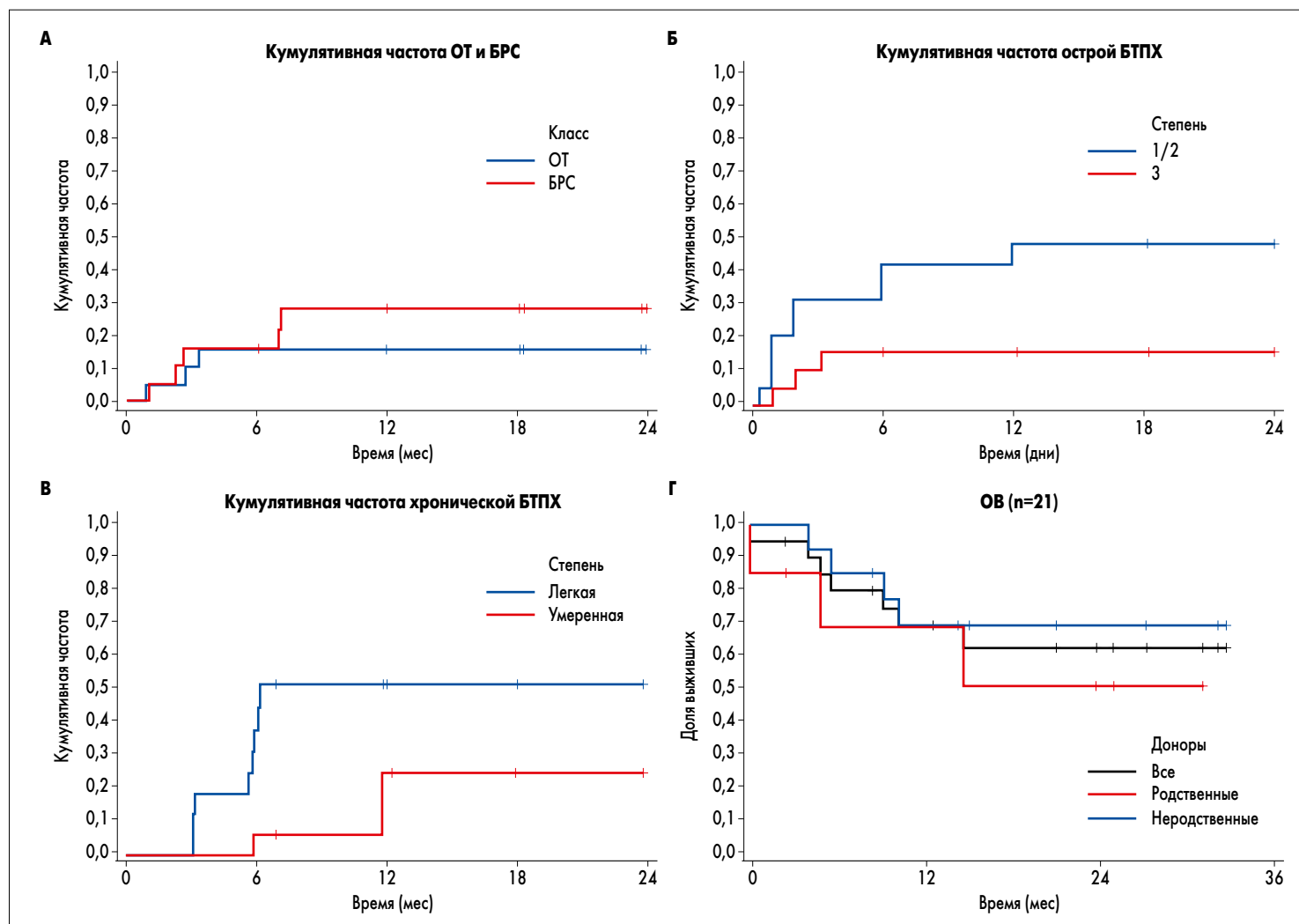


Рис. 2. Результаты ТКСК: А — кумулятивная частота ОТ (16%) и БРС (28%) через 2 года; Б — кумулятивная частота острой БТПХ 1/2 степени (48%) и 3 степени (16%); В — кумулятивная частота легкой (55%) и умеренной (21%) хронической БТПХ; Г — ОВ (в соответствии с анализом данных всех рандомизированных пациентов, начавших получать лечение) через 2 года, для всех пациентов (63%), пациентов, которым была проведена ТКСК от РД (51%) и от НРД (70%)

которым была выполнена ТКСК, 2-летняя ОВ составляла 66% (95% ДИ 46-93%), в группе трансплантации от РД – 60% (95% ДИ 29-100%) и в группе трансплантации от НРД – 70% (95% ДИ 49-100%).

Оценка результатов лечения пациентами

MPN-SAF. Были выявлены достоверные изменения в сравнении с исходной оценкой наиболее выраженной утомляемости согласно опроснику BFI через 30 дней (среднее значение – 1,7; 95% ДИ 0,25-3,08; P=0,03). Не наблюдалось достоверных изменений в сравнении с исходной оценкой по MPN-SAF TSS, поскольку все 95% ДИ включали 0. Отмечалась тенденция в направлении лучших показателей выживаемости у пациентов, у которых улучшение оценки по MPN-SAF TSS превышало 25%, в сравнении с больными, у которых степень улучшения составляла <25% (77% (95% ДИ 53-100%) против 56% (95% ДИ 31-100%; P=0,27)).

Обсуждение

MPD-RC 114 – первое проспективное исследование с включением ингибитора JAK в комплексную терапию, предшествовавшую выполнению ТКСК у пациентов с МФ. Хотя включение терапии ингибиторами JAK в протоколы ТКСК теоретически представляет собой привлекательную возможность, в последние несколько лет по этому вопросу появлялись противоречивые данные. Так, предварительные результаты проспективного исследования JAK-ALLO по оценке использования ингибиторов JAK перед ТКСК продемонстрировали серьезные нежелательные явления в перитрансплантационный период – кардиогенный шок и синдром лизиса

опухоли. В связи с этим набор участников прекратили [21]. Предполагается, что способствовать развитию некоторых из этих явлений в ходе исследования JAK-ALLO могло резкое прекращение приема ингибитора JAK перед ТКСК. В другом ретроспективном исследовании у 2 пациентов сообщалось о серьезных нежелательных явлениях («рикошетной» спленомегалии, потребовавшей спленэктомии, и респираторном дистресс-синдроме), приведших к задержке ТКСК. Оба этих пациента прекратили прием ингибитора JAK более чем за 7 суток до начала подготовительной терапии [22].

В ретроспективных исследованиях описывались различные подходы к использованию ингибиторов JAK перед ТКСК, и в большинстве из них не предоставлена детальная информация о побочных эффектах терапии данными препаратами перед ТКСК [23, 24]. Более того, проблемой является систематическая ошибка отбора, поскольку в этих исследованиях результаты не обрабатывали методом ИТТ-анализа. В этом проспективном клиническом исследовании при использовании стратегии постепенного снижения дозы руксолитиниба с прекращением его приема за день до начала подготовительной терапии (режим кондиционирования) мы не наблюдали ни одного случая развития синдрома высвобождения цитокинов или синдрома отмены, «рикошетной» спленомегалии или задержек выполнения ТКСК. Эта стратегия позволила нескольким пациентам пройти ТКСК на фоне существенно ослабленного бремени симптомов.

Хотя эта стратегия реально осуществима, основным барьером на пути к улучшению результатов ТКСК при МФ по-прежнему остается ОТ, и только лишь

терапия ингибиторами JAK, очевидно, не сможет полностью его преодолеть. Для повышения результатов лечения необходимо лучшее понимание патофизиологии ОТ. Частота развития других осложнений, возникающих после ТКСК, таких как связанные с используемым режимом проявления токсичности, инфекционные осложнения, острая и хроническая БТПХ и БРС в текущем исследовании была аналогична таковой у пациентов с МФ, которым выполнялась ТКСК без назначения ингибиторов JAK [10, 11, 25]. Эти результаты свидетельствуют о том, что данная стратегия не оказывает отрицательного влияния на реализацию эффекта «трансплантат против лейкоза», который рассматривался в качестве возможной проблемы при разработке первоначального дизайна исследования. Следует отметить, что хроническая БТПХ преимущественно характеризовалась легким течением, ни одного случая тяжелой БТПХ не наблюдалось. Доклинические модели продемонстрировали благоприятные эффекты терапии ингибиторами JAK после трансплантации на течение БТПХ [26, 27], а в ходе нескольких продолжающихся в настоящее время исследований оценивается роль терапии ингибиторами JAK в лечении рефрактерной к кортикостероидам острой и хронической БТПХ.

Наше исследование имеет и определенные ограничения, связанные с малым размером выборки вследствие досрочного завершения набора пациентов. Поэтому полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Группа трансплантации от РД не достигла предварительно определенных критериев для перехода ко II стадии исследования, поскольку

2 пациентам так и не была выполнена трансплантация из-за прогрессирования заболевания в ОМЛ и внезапной смерти пациента во время терапии руксолитинибом. Хотя группа трансплантации от НРД соответствовала предусмотренным протоколом критериям перехода ко II стадии, дальнейший набор пациентов в это исследование был проблематичным, поскольку большинство больных МФ, направляемых врачами на ТКСК, ранее уже подвергались интенсивному лечению руксолитинибом. Даже несмотря на то, что у некоторых пациентов имело место значимое ослабление симптоматики перед ТКСК, частота ОТ и БРС не снизилась и оказалась сопоставимой с ранее опубликованными данными. Однако, невзирая на эти ограничения, сделанные в ходе данного исследования наблюдения несомненно полезны с клинической точки зрения, поскольку они позволяют включать терапию ингибиторами JAK в фазу предтрансплантационного лечения у соответствующих пациентов. Постепенное снижение дозы ингибиторов JAK непосредственно перед РКСИ позволяет пациентам начать подготовительную терапию к проведению ТКСК на фоне существенно уменьшенного бремени болезни.

Перевела с англ. Елена Зотова

Статья печатается в сокращении.

Список литературы, включающий 28 источников, находится в редакции.

Biol Blood Marrow Transplant 000. 2018; 1-9.

Больше материалов
здесь:



Анкета читача



Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

Медична газета
«Здоров'я України», 03035, м. Київ,
вул. Генерала Шаповала, 2
(колишня Механізаторів).

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного
номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....
місто.....
село.....
район..... область.....
вулиця..... будинок.....
корпус..... квартира.....
Телефон: дом.....
роб.....
моб.....
E-mail:.....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета
«Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії
(її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних
пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії,
необмежене в часі зберігання даних.

Підпис.....

Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер
«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

- 1.....
- 2.....
- 3.....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

Публікації яких авторів вас цікавлять?.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера
«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

На яку тему?.....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

МІКАМІН®

ЄДИНИЙ

ехінокандин, що зареєстрований* для профілактики кандидозу** у гематологічних хворих¹⁻³



МІКАМІН®
мікафунгін

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу МІКАМІН (MYCAMINE®)

Склад. Діюча речовина: мікафунгін; 1 флакон містить 50 або 100 мг мікафунгін у формі мікафунгін натрію).

Допоміжні речовини: лактози моногідрат, кислота лимонна безводна, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антимікотичні засоби для системного застосування. Код АТХ J02A X05.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Мікафунгін проявляє фунгіцидну активність проти грибів роду *Candida* і чинить виражену фунгістатичну дію проти *Aspergillus* spp.

Фармакокінетика. Абсорбція. Мікамін – лікарський засіб, що вводиться внутрішньовенно. Фармакокінетика лінійна в діапазоні добових доз від 12,5 до 200 мг і від 3 до 8 мг/кг маси тіла.

Діти. Кліренс залежав від маси тіла. Середні величини кліренсу, скоригованого за масою тіла, у дітей молодшого віку (4 місяці – 5 років) були в 1,35 раза вищі, а у дітей віком від 6 до 11 років – в 1,14 раза вищі.

Показання. Дорослі та діти віком від 16 років:

- лікування інвазивного кандидозу;
- лікування кандидозу стравоходу у пацієнтів, яким необхідна внутрішньовенна антимікотична терапія;
- профілактика кандидозу у пацієнтів, яким проводиться аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин або у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів <500/мкл) протягом 10 днів або більше.

Діти (включаючи немовлят) віком до 16 років:

- лікування інвазивного кандидозу;
- профілактика інфікування збудником *Candida* у пацієнтів, яким проводиться аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин або у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів <500/мкл) протягом 10 днів або більше.

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин, до інших ехінокандинів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій. Мікафунгін має низький потенціал взаємодії з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP3A.

При одночасному застосуванні мікафунгін і амфотерицину В дезоксиколату на 30% збільшується дія амфотерицину В дезоксиколату.

Особливості застосування. Лікування мікафунгіном може супроводжуватися значним погіршенням функції печінки (збільшення рівня АЛТ, АСТ або загального білірубину у понад 3 рази від верхньої межі норми) як у здорових добровольців, так і у хворих.

Спосіб застосування та дози. Слід дотримуватись офіційних настанов щодо застосування протигрибкових лікарських засобів.

Режим дозування препарату Мікамін залежить від маси тіла пацієнта.

Передозування. У клінічних дослідженнях дорослим пацієнтам застосовували добову дозу до 8 мг/кг (максимальна сумарна доза – 896 мг), жодних повідомлень про дозозлімітуючу токсичність не було. Даних щодо передозування мікафунгін не має.

Побічні реакції. Профіль безпеки мікафунгін вивчали за участю 3028 пацієнтів, що приймали цей препарат під час клінічних досліджень. У таблиці подано побічні реакції за класифікацією MedDRA (розподілено за частотою в порядку зменшення тяжкості).

Системні органи	Часті (>1/100, <1/10)	Нечасті (>1/1000, <1/100)	Рідкісні (>1/10 000, <1/10000)	Частота невідома
З боку крові	Лейкопенія, нейтропенія, анемія	Панцитопенія, тромбоцитопенія, еозинфілія, гіпоальбумінемія	Гемолітична анемія, гемоліз	Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція
З боку серця		Тахікардія, відчуття серцебиття, брадикардія		
Судинні розлади	Флебіт	Артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія		Шок
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	Підвищення рівнів лужної фосфатази, АСТ, АЛТ, білірубину	Печінкова недостатність, жовтяниця, холестаз, збільшення печінки, гепатит		Гепатоцелюлярні ураження, включаючи летальні випадки

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МІКАМІН, UA/12073/01/02, наказ МОЗ № 1270 від 06.07.2018 р. <http://www.driz.com.ua/>

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕРАКСИС, UA/12190/01/01, наказ МОЗ № 627 від 09.06.2017 р. <http://www.driz.com.ua/>

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАНСИДАЗ, UA/2841/01/02, наказ МОЗ № 732 від 30.06.2017 р. <http://www.driz.com.ua/>

*Станом на листопад 2019 р.

**У пацієнтів після аlogenної трансплантації стовбурових клітин або хворих, у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів <500/мкл), протягом 10 днів і більше.

З боку нирок та сечовивідних шляхів		Підвищення рівня креатиніну, сечовини у сироватці крові		Порушення функцій нирок, гостра ниркова недостатність
-------------------------------------	--	---	--	---

Застосування у період вагітності або грудного вигодовування. Відсутні дані щодо застосування препарату Мікамін у вагітних.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводилися.

Термін придатності – 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: «Астеллас Ірланд Ко. Лтд.», Ірландія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. «Астеллас Ірланд Ко. Лтд.»: Кіллогрлін, Ко. Керрі, Ірландія / Astellas Ireland Co. Ltd.: Killorglin, Co. Kerry, Ireland).

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо медичного лікарського засобу Мікамін міститься в інструкції для медичного застосування (затверджена наказом МОЗ України № 1270 від 06.07.2018; Р.П. № UA/12073/01/01, Р.П. № UA/12073/01/02).

«Астеллас» не рекомендує застосовувати препарати компанії способами, що відрізняються від описаних в інструкції для медичного застосування.

Перед призначенням препарату Мікамін слід уважно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування (доступна на www.driz.com.ua/).

У разі виникнення побічних ефектів або скарг на якість препарату просимо надсилати інформацію до представництва «Астеллас Фарма Європ Б. В.» за адресою: 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41; тел.: (044) 490-68-25, факс: (044) 490-68-26.



ТОВ «Астеллас Фарма»,
Україна, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13,
корпус 7-В, офіс 41.

Є ПРОТИПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Інформація у цьому матеріалі призначена лише для фахівців охорони здоров'я з розповсюдженням на спеціалізованих заходах та у медичній пресі.

P. Manzoni, M. Mostert, E. Castagnola

Оновлені дані щодо лікування інфекцій, викликаних грибами роду *Candida* у недоношених немовлят

Недоношені новонароджені, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), мають високий ризик грибкового та бактеріального зараження. Такий ризик наявний через ослаблений імунітет і необхідність протягом тривалого часу отримувати агресивне лікування, яке може посилити ріст, розмноження та поширення грибів.

В основі механізмів зараження грибами роду *Candida* у новонароджених є адгезія, утворення поверхневих абсцесів, інвазія збудника в глибокі тканини та формування мікроабсцесів у внутрішніх органах. Оскільки адгезія вважається ключовим фактором колонізації грибами, а колонізація є необхідною складовою поширення збудників в організмі, очевидно, що запобігання колонізації/адгезії грибів роду *Candida* у недоношених новонароджених відіграє вирішальну роль у зменшенні частоти грибкових захворювань.

У ВІТ недоношені новонароджені мають низку специфічних факторів ризику колонізації та поширення кандидозної інфекції. Переважна більшість системних грибкових інфекцій (СГІ), які виникають у недоношених дітей, викликані грибами роду *Candida* і мають нозокоміальне походження [1]. Грибкові інфекції, які передаються вертикальним шляхом (від матері) та спричинені грибами іншого роду, у доношених новонароджених є рідкістю. До 16,5% усіх новонароджених з ускладненими захворюваннями черевної порожнини, що потребують оперативного втручання, можуть бути уражені кандидозною інфекцією [2], у 44% випадків гриби роду *Candida* спричиняють перитоніт [3].

У неонатології поширена думка, що інвазивні грибкові інфекції серед новонароджених насправді є рідкісним явищем, про це свідчать багато публікацій. Наприклад, проведене у 2004 р. опитування показало, що у Великій Британії захворюваність на СГІ становить близько 1% при дуже низькій масі тіла (ДНМТ) при народженні у немовлят (<1500 г) і 2% — при екстремально низькій масі тіла (ЕНМТ) при народженні (<1000 г) [4].

Однак чи наявні статистичні дані, які відображають реальну захворюваність на СГІ, не відомо. По-перше, рівень захворюваності на СГІ у різних країнах може кардинально відрізнятися. Однією з причин є те, що кількість недоношених немовлят, які перебувають на реабілітації, і догляд за ними у різних ВІТ можуть відрізнятися, що впливає на епідеміологію СГІ. Установи, які дотримуються політики «не реанімувати» недоношених дітей з ЕНМТ або відправляти їх до інших центрів одразу після народження, можуть мати, як наслідок, нижчі показники захворюваності. Наприклад, у Національному інституті здоров'я та захворювань дитини США було проведене опитування, яке включало 13 ВІТ третього рівня; середня кількість випадків СГІ у них склала 9% з коливанням від 2 до 28% [5].

Інфекції, спричинені грибами роду *Candida*, мають тіснішу кореляцію з малим гестаційним віком, ніж з низькою масою тіла при народженні. Крім того, слід враховувати можливість проникнення збудника не лише у кров, а й у сечу, перитонеум та центральну нервову систему (ЦНС), що часто не враховується при обстеженні пацієнта. Якщо брати до уваги присутність інфекції у сечі та ЦНС, а не лише у крові, рівень захворюваності зростає на 50-80% [6]. Слід зазначити, що майже у 50% випадків кандидемії виділити збудника не вдається, хоча наявні клінічні прояви інфекції. Для культурального дослідження у дітей до 2 років потрібно брати щонайменше 2-4 мл крові. У цих умовах чутливість методу з виявлення *Candida* становить не більше 50-75% [7]. Тому загальна частота використання системної протигрибкової терапії приблизно втричі вища, ніж верифікованой кандидозної інфекції у крові недоношених немовлят з ДНМТ.

Слід також зауважити, що показники відрізняються у різних ВІТ залежно від хірургічної активності, а також наявних підходів до антибіотикотерапії і, можливо, практики вигодовування. Фактичний рівень інфекції відображає реальну частоту колонізації. Саме тому структуровані стратегії моніторингу стану колонізації можуть дати корисну інформацію щодо ідентифікації тих пацієнтів, які перебувають у групі ризику прогресування хвороби до системної інфекції. Частота колонізації збудниками роду *Candida* у пацієнтів ВІТ становить 10-60% від усіх госпіталізованих немовлят, але знову такі слід зважати на їх велику розбіжність.

Важливо мати достовірну інформацію про стан колонізації новонароджених у ВІТ, оскільки у літературі неодноразово показано, що пацієнти з різною колонізацією мають різний ризик розвитку інвазивного захворювання. Це залежить від кількох факторів: індивідуальних особливостей пацієнта, ступеня тяжкості основного захворювання, особливостей колонізації. Призначення антибіотиків та кортикостероїдів сприяє поширенню грибкової інфекції. Доведено, що застосування антибіотиків широкого спектра дії, особливо цефалоспоринових третього покоління, асоціюється з колонізацією та зараженням грибами роду *Candida* [8]. В експериментальних умовах виявлено, що одночасне лікування антибіотиками та кортикостероїдами посилює інтенсивність колонізації та системного поширення грибкових збудників [9].

Біоплівки

Недоношені новонароджені у ВІТ потребують тривалого застосування допоміжного обладнання (зондів, катетерів тощо) через неможливість перорального харчування, а також необхідність комплексного внутрішньовенного лікування. Це призводить до підвищеного ризику грибкової колонізації: збудники, як правило, прилипають до ендотелію судин і поверхні допоміжного обладнання, утворюючи біоплівки, які можуть стати резервуаром інфекції, сприяючи її подальшому системному поширенню.

Біоплівки складаються з дріжджів і гіфів, вбудованих у позаклітинну матрицю, загальною характеристикою якої є щільне прилягання гриба до тромбінового слизу з довготривалим утворенням вегетацій, від яких можуть відриватися септичні тромби. У біоплівках грибкові колонії захищені від імунної системи та протигрибкових препаратів завдяки зовнішньому слизу. Флуконазол — препарат, який найчастіше застосовують як протигрибковий засіб у новонароджених, погано діє або взагалі не діє на біоплівки.

У недоношених новонароджених грибкові біоплівки можуть призводити до поширення інфекції по органах і системах. Коли септичний тромб відривається від біоплівки та рухається по кровоносному руслі, уражатися може будь-який орган. Найчастіше це очі, нирки та верхні сечовидільні шляхи, ЦНС, печінка та селезінка, кістки.

Ефективна профілактика замість субоптимального лікування

Протигрибкове лікування (навіть якщо воно раннє, ефективне та цілеспрямоване) не запобігає розвитку неврологічних ускладнень [11]. Нейрокогнітивні та нейросенсорні прояви у дітей віком 18 місяців, які отримували лікування проти СГІ у ВІТ, є набагато тяжчими, незважаючи на повне одужання. Тому проведення специфічної протигрибкової профілактики має стати оптимальною стратегією, особливо для таких вразливих груп пацієнтів, як новонароджені з ДНМТ.

Важливо запобігати горизонтальній передачі інфекції у ВІТ шляхом впровадження заходів боротьби з інфекцією [12, 13], проводити профілактику вертикальної передачі інфекції під час вагітності, контролювати застосування центральних венозних катетерів і препаратів (цефалоспоринових третього покоління, карбапенемів, блокатори H₂-гістамінових рецепторів), які потенційно можуть сприяти поширенню грибкової інфекції.

Специфічну профілактику інфекції можна проводити протигрибковими засобами для перорального використання, такими як ністатин, або прийомом деяких штамів пробіотиків, бичачого лактоферину чи внутрішньовенним/пероральним введенням флуконазолу [14]. Усі ці препарати діють на різних рівнях та спрямовані лише на певний вид колонізації.

Пробіотики родини лактобактерій (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* тощо) також діють на ентеральному рівні і є активнішими при колонізації, ніж при системній інфекції [15]. Бичачий лактоферин не впливає на частоту колонізації грибами роду *Candida*, але знижує швидкість її прогресування до системного поширення [17]. Ністатин, введений перорально, діє на ентеральному рівні і не запобігає системному поширенню інфекції.

Результати 11 досліджень засвідчили, що застосування флуконазолу в разовій дозі 3-6 мг/кг (внутрішньовенно або перорально) 2 рази на тиждень сприяло зменшенню частоти інвазивних інфекцій, спричинених *Candida*, у немовлят з масою тіла <1000 г на 91% (p=0,0004) і у немовлят з масою тіла <1500 г — на 85% (p<0,0001). Летальність від кандидозної інфекції була практично ліквідована (p=0,006) — зниження смертності становило 96% [19].

Сьогодні використання флуконазолу для профілактики грибкової інфекції має рівень доказовості А1. Препарат ефективніший за ністатин (80-90% порівняно з 50-60%), безпечний для застосування у немовлят з масою тіла <1000 г, має нижчу вартість та може бути призначений усім немовлятам у групі ризику з масою тіла <1000 г [10, 20].

Основні моменти протигрибкового лікування у недоношених дітей

1. Кожне недоношене немовля з мікробіологічними чи клінічними проявами інвазивного кандидозу слід розглядати як пацієнта з дисемінацією інфекції.

2. Непрямі діагностичні тести (наприклад, визначення 1-3-β-D-глюкану) для потреб неонатології ще не схвалені для клінічного використання.

3. Існують дві стратегії протигрибкового лікування: цільова терапія та емпіричне/превентивне/діагностичне лікування. Лікування проводять за наявності переконливих клінічних доказів хвороби чи факторів ризику.

4. Інформація про місцеву епідеміологічну та екологічну ситуацію щодо грибкової інфекції має вирішальне значення для вибору терапевтичної стратегії.

5. Гематоенцефалічний бар'єр у немовлят ще недорозвинутий, тому існує ймовірність виникнення кандидозного менингоенцефаліту.

6. Рекомендоване визначення статусу колонізації.

7. Обов'язково потрібно перевірити центральний венозний катетер на можливість формування біоплівки.

8. Необхідно оцінити та виключити можливу локалізацію інфекції в органах-мішенях, від чого буде залежати вибір і тривалість терапії.

9. Важливо розглянути попередній вплив протигрибкової профілактики, якщо така була, і вибрати протигрибковий препарат іншого класу.

Враховуючи вищесказане, оптимальною стратегією лікування є проведення тривалої терапії сильнодійним фунгіцидним препаратом для зниження ризику дисемінації. Можна застосувати флуконазол у високих дозах, амфотерицин чи мікафунгін — залежно від резистентності та наявності біоплівок.

Мікафунгін сьогодні є єдиним затвердженим Європейським медичним агентством препаратом для застосування у немовлят, який найбільш ефективно діє на біоплівку. Нині доступні достовірні докази, які стосуються фармакокінетики, фармакодинаміки, переносимості, ефективності та безпеки застосування мікафунгін у немовлят [38].

Амфотерицин Б залишається ефективною альтернативою і є препаратом вибору другої лінії через недостатній обсяг інформації про застосування у немовлят, а також його високу токсичність. Оскільки існує чітка залежність між рівнем смертності у стаціонарі та початком протигрибкової терапії, фунгіцидну терапію слід розпочинати негайно. Затримка терапії на менше ніж 12 год призводить до зростання смертності на 10%, а на понад 24 год — на 30%.

Стратегії лікування СГІ у немовлят

1. Емпірична терапія (за припущення СГІ) базується на врахуванні наявних факторів ризику, клінічних ознак, статусу колонізації та імовірної наявності антигенів у сироватці крові. Препаратами вибору є мікафунгін у дозі 7-10 мг/кг маси тіла на добу, або флуконазол у початковій дозі 25 мг/кг зі зниженням її до 12 мг/кг на добу (якщо попередньо не був застосований для профілактики), або ліпосомальний амфотерицин Б по 2,5-7,0 мг/кг на добу, або амфотерицин Б деоксихолат у дозі 1 мг/кг на добу. Тривалість терапії не довше ніж 10-14 днів.

2. Цільова терапія (у разі задокументованого факту наявності СГІ) включає: вибір препарату (мікафунгін 7-10 мг/кг на добу або амфотерицин Б); видалення центрального венозного катетера при першій можливості; хірургічне лікування у разі потреби. Тривалість емпіричної терапії — 10-14 днів. Тривалість таргетного лікування ізольованої кандидемії становить 14 (21) днів після останнього позитивного результату аналізу крові. Локалізована інфекція потребує лікування від 6 тижнів до 1 року залежно від місця ураження.

Висновки

Запобігання колонізації та/або поширенню грибів роду *Candida* є найкращою стратегією уникнення СГІ у новонароджених з низькою масою тіла. Цієї мети можна досягти шляхом дотримання гігієни, використання пробіотиків, харчових імуномодулювальних добавок або застосування низьких доз флуконазолу. За наявності факторів ризику СГІ, клінічних ознак кандидозної інфекції та етіології колонізації необхідно розпочати емпіричну протигрибкову терапію. У разі підтвердженої інфекції слід призначити цільове лікування, бажано фунгіцидним засобом, який проходить через гематоенцефалічний бар'єр або досягає терапевтичних концентрацій у можливих місцях локалізації грибів роду *Candida*. При веденні новонароджених з СГІ обов'язковим є видалення центрального венозного катетера.

Стаття друкується в скороченні.

Manzoni P. et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 0: F1-F6.
doi: 10.1136/archdischild-2012-303350.

Переклала з англ. Ольга Мигалатюк

Застосування мікафунгіну у доношених і недоношених немовлят

Систематичний огляд дев'яти клінічних досліджень

У зв'язку з підвищенням народжуваності недоношених немовлят та їх виживання зросла поширеність інвазивної грибової інфекції (ІГІ) у недоношених новонароджених з дуже низькою масою тіла (<1500 г) [1, 2]. Дослідники зосередили увагу на розробленні ефективних і безпечних протигрибкових препаратів для профілактики та лікування ІГІ у немовлят.

Методи

У цьому ретроспективному дослідженні було проаналізовано масиви даних щодо демографічних особливостей, безпеки та ефективності, отриманих протягом усіх завершених клінічних досліджень I-III фази, наявних у базі даних клінічних досліджень компанії Astellas. Дослідження проводилися з 1999 по 2012 р. Критерієм включення у дослідження був вік до 2 років у немовлят, які отримували мікафунгін з метою профілактики або лікування підтвердженої інвазивної кандидозної інфекції, незалежно від дози та тривалості лікування. Пацієнти були розподілені на дві категорії: доношені (народжені на ≥ 37 -му тижні) та недоношені (<37 тижнів + 0 днів гестаційного віку та/або з масою тіла <2500 г при народженні).

Безпеку оцінювали окремо для доношених і недоношених пацієнтів, враховуючи різницю у масі тіла (низька, дуже низька і екстремально низька). Функцію печінки оцінювали шляхом визначення лабораторних показників: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), загальної білірубіну, функцію нирок — за вмістом креатиніну у сироватці крові.

Коефіцієнт ефективності терапії був розрахований як співвідношення загальної кількості випадків успішного лікування та загальної кількості пацієнтів.

Результати

Характеристики пацієнтів, включених у дослідження

Із учасників 9 досліджень 116 пацієнтів молодше 2 років отримали щонайменше 1 дозу мікафунгіну та були включені в об'єднаний аналіз. З них 60 (52%) були доношеними і 56 (48%) — недоношеними. З 56 недоношених дітей 55 були додатково розподілені за ступенем недоношеності: з низькою масою тіла (НМТ; n=8), дуже низькою масою тіла (ДНМТ; n=20) та екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ; n=27).

Дев'яносто (78%) пацієнтів завершили дослідження, 13 (11%) померли, 6 (5%) були втрачені для подальшого контролю, 4 (3%) не закінчили дослідження з невідомих причин, а дані 3 пацієнтів були втрачені.

З 13 пацієнтів, які померли, 9 були доношеними. Смерть у більшості випадків не була пов'язана із застосуванням мікафунгіну.

Серед 55 пацієнтів, розподілених за ступенем недоношеності, 45 (82%) завершили дослідження: 5 (63%) з НМТ, 16 (80%) із ДНМТ та 24 (89%) із ЕНМТ. Троє пацієнтів були втрачені для подальшого контролю. Летальність становила 4 випадки: 1 хворий з НМТ, 2 з ДНМТ та 1 з ЕНМТ. П'ятеро пацієнтів припинили лікування.

Безпека

Побічні ефекти лікування виникли у 105 (91%) пацієнтів. Значної різниці між ступенем їх тяжкості у доношених і недоношених пацієнтів не було. Новонароджені з ЕНМТ та ДНМТ мали тяжчі побічні ефекти, проте розбіжності не були статистично значущими. Дев'ять (8%) пацієнтів припинили терапію: 2 (4%) недоношених і 7 (12%) доношених (P=0,17). Причинами припинення лікування стали підвищення рівня печінкових ферментів (n=3), серцева недостатність (n=2), нейтропенія, зниження сатурації киснем, внутрішньочерепний крововилив і гіпотензія.

Ефективність

Дослідження F. Queinoz-Telles та співавт. (2008) включало 30 пацієнтів з інвазивною кандидозною інфекцією (15 з них недоношені) віком до 2 років, які отримали щонайменше 1 дозу мікафунгіну. Жоден із учасників дослідження не мав нейтропенії та не зазнав трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). *Candida albicans*, *Candida parapsylosis* і *Candida tropicalis* були найпоширенішими збудниками в обох групах (40; 20 і 17% інфікованих відповідно). Найчастішою локалізацією інфекції була кров — у 93% (n=28) пацієнтів. Середня добова доза мікафунгіну та тривалість лікування були зіставні у доношених і недоношених пацієнтів. У цілому лікування було ефективним у 73% пацієнтів. У більшості пацієнтів досягнута повна мікологічна ерадикація. У 3 пацієнтів, у яких виник рецидив захворювання, збудником інфекції була *C. albicans* [19].

У дослідження J.A. van Burik та співавт. (2004) були включені 5 доношених пацієнтів молодших 2 років без нейтропенії, які перенесли алогенну ТГСК (середня маса тіла 11,28 $\pm$ 3,17 кг). Середня добова доза мікафунгіну становила 0,99 $\pm$ 0,02 мг/кг маси тіла, тривалість лікування — 33,6 $\pm$ 10,9 дня. Профілактика мікафунгіном після проведеної алогенної ТГСК була успішною [28].

Обговорення

Це перше на сьогодні дослідження, де відображено зібрані дані із контрольованих рандомізованих досліджень щодо безпеки та ефективності мікафунгіну у немовлят віком до 2 років. Ці показники також порівняли у доношених і недоношених пацієнтів та пацієнтів з різними ступенями недоношеності. Наш аналіз не виявив жодних непередбачуваних проблем щодо безпеки застосування мікафунгіну у зазначених групах, навіть у разі щоденного використання високих доз і тривалих курсів лікування. Побічні ефекти мікафунгіну у цій популяції, як правило, незначні і рідко призводять до припинення терапії [30, 31].

Результати цього аналізу безпеки застосування мікафунгіну у недоношених новонароджених і немовлят молодших 2 років зіставні з представленими в огляді 6 клінічних досліджень мікафунгіну у пацієнтів педіатричного профілю віком до 16 років [32]. Загалом результати 2 досліджень свідчать, що мікафунгін добре переносився дітьми будь-якого віку, включаючи недоношених новонароджених. За результатами нашого аналізу, тяжкі, серйозні побічні ефекти, асоційовані з терапією, виникали однаково часто у недоношених і доношених немовлят. Побічні ефекти у немовлят з ЕНМТ та ДНМТ були тяжчими, ніж у групі з НМТ, але їх аналіз не продемонстрував залежності від дози та тривалості лікування мікафунгіном. Це було підтверджено результатами досліджень в інших групах пацієнтів, включаючи дітей старшого віку [32-34].

Амфотерицин Б деоксифолат (АМБ-Д), що є основою терапії при ІГІ, має низький рівень безпеки переважно через нефротоксичність, гіпокаліємію та місцеві інфузійні реакції [35]. АМБ-Д, як правило, краще переноситься новонародженими, ніж дорослими; однак зареєстровані випадки нефротоксичності у немовлят із ДНМТ [37]. Ліпосомальний амфотерицин Б (Л-АМБ) був розроблений як безпечніша альтернатива АМБ-Д, але зафіксовано велику кількість побічних ефектів, які потребували припинення лікування [19]. На відміну від Л-АМБ, частота побічних ефектів при введенні мікафунгіну була нижчою, що робить препарат хорошою альтернативою для застосування у дітей.

В об'єднаному аналізі даних педіатричних пацієнтів [32], які лікувалися мікафунгіном, майже у половини хворих виявлено підвищений початковий рівень АСТ або АЛТ, у третини — початковий рівень білірубіну. Цілком імовірно, що в нашому аналізі частота підвищеного рівня АСТ/АЛТ та білірубіну була наслідком основного стану хворих, а не наслідком проведеної терапії. Зміни рівня АСТ й АЛТ були досліджені в поточному аналізі до та під час лікування у 30 пацієнтів віком до 2 років, які отримували мікафунгін при інвазивному кандидозі; у деяких пацієнтів з високим вмістом печінкових ферментів показники нормалізувалися під час терапії [19].

Летальні випадки, що мали місце в аналізованих дослідженнях, були визнані такими, що не мають відношення до застосування мікафунгіну. Два летальних випадки були пов'язані з недостатньою ефективністю лікування. На нашу думку, 1 пацієнт, якого лікували Л-АМБ та мікафунгіном з приводу кандидозного перитоніту та сепсису, викликаного *C. albicans*, помер через невдалу комбіновану терапію. Інший летальний випадок, на наш погляд,

не пов'язаний із застосуванням мікафунгіну: пацієнт з ендокардитом, викликаним *Aspergillus*, отримував комбіновану терапію Л-АМБ, мікафунгіном і флуцитозином. Ехінокандини не володіють фунгіцидними властивостями щодо *Aspergillus*, особливо у пацієнта з вегетаціями в серці, тому цей випадок ми не пов'язуємо з неефективністю мікафунгіну.

Фармакокінетика мікафунгіну характеризується коротшим періодом напіввиведення і швидшим кліренсом у дітей молодшого віку [39] та новонароджених з недостатньою масою тіла [20]. Тому дозування для дітей розраховують відповідно до віку або маси тіла [40-42]. Дані про фармакокінетичні особливості застосування підвищеної дози у немовлят спонукають призначати високі дози мікафунгіну (до 10 мг/кг) для лікування інвазивних кандидозних інфекцій (ІКІ) у новонароджених у разі можливості поширення інфекції на центральну нервову систему. Дані клінічних досліджень доводять, що мікафунгін у дозі 2 мг/кг забезпечує таке саме ефективне лікування ІКІ у дітей, як і Л-АМБ [19]. За результатами окремого дослідження мікафунгін також виявився ефективним проти *Candida* у недоношених дітей з ДНМТ [44]. Були сумніви щодо ефективності ехінохандинів, у тому числі мікафунгіну, проти *C. parapsylosis* — найпоширенішого грибового збудника у новонароджених [43, 45-48]. Однак у клінічних дослідженнях отримано успішні результати лікування мікафунгіном захворювань, спричинених цим збудником, як і при інфекціях, викликаних *C. albicans* і *C. glabrata*.

Крім лікування діагностованих інфекцій, мікафунгін також можна розглядати як альтернативу флуконазолу для профілактики грибової інфекції. Препарат активний проти грибів роду *Candida*, резистентних до флуконазолу, таких як *C. glabrata* та *C. krusei*, і проти видів *Aspergillus*. У дослідженні щодо ефективності профілактичного використання мікафунгіну та флуконазолу під час нейтропенічної фази після трансплантації виявлено перевагу мікафунгіну [28]. Із 5 пацієнтів віком до 2 років у 4 не розвинулася ІГІ під час фази нейтропенії.

Таким чином, за даними 9 проаналізованих багаточентрових досліджень, мікафунгін добре переносився недоношеними та недоношеними новонародженими віком до 2 років. Були повідомлення лише про кілька побічних ефектів, які стосувалися лікування та потребували припинення терапії.

Ці дані свідчать про те, що мікафунгін добре переноситься і є ефективним препаратом першої лінії у лікуванні ІГІ у доношених і недоношених немовлят віком до 2 років.

Стаття друкується в скороченні.

Manzoni et al. Micafungin in Premature and Non-premature Infants A Systematic Review of 9 Clinical Trials. The Pediatric Infectious Disease Journal. Volume 33, Number 11, November 2014.

Переклала з англ. Ольга Мигалатюк



АНОНС



ГО «Асоціація радіологів України»
запрошує взяти участь у роботі щорічного
VIII Національного конгресу з міжнародною участю
Радіологія в Україні
25-27 березня, м. Київ

Місце проведення: Mercure Kyiv Congress Center («Космополіт»),
вул. В. Гетьмана, 6 (метро «Шулявська»)

Наукова програма

- Радіологія голови та шиї
- Нейрорадіологія
- Торакальна радіологія
- Кардіорадіологія
- Радіологія грудної залози
- Абдомінальна радіологія
- Урогенітальна радіологія
- Скелетно-м'язова радіологія
- Педіатрична радіологія
- Медична фізика, біомедична інженерія та інформатика та ін.

Країни-учасниці: Україна, Польща, Італія, Австрія, Великобританія, США, країни СНД.
Конгрес радіологів об'єднує професійні інтереси радіологів (рентгенологів, лікарів
ультразвукової діагностики), фахівців з ядерної медицини та радіаційної онкології,
медичних фізиків, рентгенолаборантів, інтернів та лікарів інших спеціальностей.

Оргкомітет

e-mail: arukraine@ukr.net

Телефон: (044) 284-03-21

Докладніше: <http://aru-ua.org.ua>

14-16 квітня 2020 року



**МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ**

Конгрес внесено до «Регистру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій,
які проводитимуться у 2020 році», затверджену НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

Виставковий центр
ACCO International



м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
станція метро «Шулявська»

Організатори



23-25 вересня 2020 року



**XIII МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
LABCOMPLEX**

АНАЛІТИКА ЛАБОРАТОРІЯ БІОТЕХНОЛОГІЇ НІ-ТЕСН

+380 (44) 206-10-15

+380 (44) 206-10-16

+380 (44) 206-10-99



@lab@lmt.kiev.ua

@labcomplex@lmt.kiev.ua

info@labcomplex.com

WWW.LABCOMPLEX.COM

Здоров'я[®] України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті

www.health-ua.com



повна версія всіх номерів
Медичної газети «Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

Мутаційне навантаження пухлини як незалежний предиктор відповіді на імунотерапію при різних типах пухлин

Імунотерапія викликає стійкі реакції у пацієнтів із раком. Високий рівень мутаційного навантаження пухлини (Tumor Mutational Burden, TMB*) може бути біомаркером відповіді на блокаду рецептора/ліганду програмованої клітинної смерті 1 типу (PD-1/PD-L1) в пухлинах, таких як меланома і недрібноклітинний рак легені (НДРЛ). Метою представленої дослідження було вивчити взаємозв'язок між TMB та результатами застосування варіантів імунотерапії у пацієнтів з різними пухлинами. Виявлено, що вище TMB є прогностичним маркером успішної блокади PD-1/PD-L1 у різних пухлинах.

Імунотерапія, що включає високі дози інтерлейкіну-2 (IL-2) та антитіла, які блокують PD-1/PD-L1 та цитотоксичний Т-лімфоцитасоційований протеїн-4 (CTLA4), може забезпечувати утримання тривалої відповіді численних типів солідних [1-7] і гематологічних [8, 9] пухлин. Однак за відсутності додаткового відбору рівень відповіді на монотерапію інгібіторами PD-1/PD-L1 у пацієнтів з меланою, НДРЛ та нирково-клітинним раком становить 40 [1, 10], 25 [2, 3] та 19% [4] відповідно.

Існує потреба пошуку біомаркерів, котрі б давали змогу ідентифікувати пацієнтів, більш схильних до відповіді як на блокатори PD-1/PD-L1, так і на інші імунотерапевтичні препарати. Клінічне значення саме пухлинної експресії PD-L1 зараз інтенсивно досліджується. Загалом серед усіх типів пухлин анти-PD-1/PD-L1-терапія зумовлює відповідь у 0-17% пацієнтів з PD-L1-негативними пухлинами, тоді як у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, що експресують PD-L1, рівень відповіді становить 36-100% [12]. Однак широке використання та стандартизація PD-L1 як біомаркера обмежене різними методами його виявлення, що застосовуються на практиці.

Стандартного рівня експресії PD-L1, визначеного як позитивний, немає. Крім того, часто експресують PD-L1 не тільки клітини пухлини, а й клітини пухлинного мікрооточення [14]. Отже, експресія PD-L1 як маркер може застосовуватися тільки у пацієнтів, що лікуються блокаторами PD-1/PD-L1, а не іншими імунопрепаратами.

Найбільш виражена відповідь на блокаду PD-1/PD-L1 спостерігається у пацієнтів з меланою та НДРЛ; обидва ці типи пухлин мають вищий рівень TMB [17]. Однак методика секвенування екзому, яку застосовують для вимірювання TMB з метою прогнозування відповіді на блокаду PD-1/PD-L1, має багато обмежень, тому її складно впровадити в клінічну практику [19]. Секвенування нового покоління (next generation sequencing, NGS), що ґрунтується на гібридному захопленні, дозволяє одночасно ідентифікувати всі класи альтерації ДНК і визначити TMB в одному досліджуваному зразку [20-25]. TMB, визначене таким методом, корелює з відповіддю на лікування блокаторами PD-1/PD-L1 у пацієнтів з меланою [19, 26], НДРЛ [26, 27] та уротеліальною карциномою [28, 29]. Однак невідомо, який з рівнів TMB служить біомаркером відповіді на інші форми імунотерапії і лікування блокаторами PD-1/PD-L1 у пацієнтів з іншими пухлинами [31, 33]. Ми припускаємо, що TMB, визначене за допомогою NGS, виявиться клінічно корисним для прогнозування відповіді на імунотерапію у масиві різних гістологічних типів пухлин.

Матеріали та методи

Відбір пацієнтів

Проаналізовано медичну документацію 1638 пацієнтів UC San Diego Moores Cancer Center (Ла-Хойя, США), яким було проведено NGS у лабораторії Foundation Medicine (Кембридж, США) з жовтня 2012 по серпень 2016 р. В аналіз включено тільки дані пацієнтів, яким проводили імунотерапію (n=151) такими препаратами: анти-PD-1/PD-L1, анти-CTLA4, комбінацією анти-CTLA4/анти-PD-1/PD-L1, IL-2 у високих дозах та ін.

NGS та оцінювання TMB

NGS на основі гібридного захоплення проводилося за стандартною методикою Foundation Medicine. Соматичні мутації, виявлені за допомогою секвенування, представляли в кількісному значенні, а отримані результати екстраполювали на весь екзом, використовуючи попередньо валідований алгоритм. TMB представлено як показник кількості мутацій на мегабазу (мб) та поділяється на 3 групи за методикою Foundation Medicine. До групи низького рівня TMB (1-5 мутацій/мб) включили 50% пацієнтів, середнього (6-19 мутацій/мб) – 40%, а високого (≥ 20 мутацій/мб) – 10% хворих. Поріг у 20 кодуючих мутацій/мб приблизно еквівалентний 400 несинонімічним мутаціям на екзом. Групи низького та середнього TMB порівнювали з групою високого TMB, а низького TMB – із групами середнього та високого. Додатково визначали лінійність TMB в усіх групах.

Статистичний аналіз та оцінювання ефективності лікування

Для оцінювання категорій змінних застосовували точний тест Фішера. Значення $p \leq 0,05$ вважали значущим. Ефективність лікування оцінювали на основі критеріїв RECIST. Вживаність без прогресування (ВБП) та загальну виживаність (ЗВ) визначали за методом Каплана – Маєра (значення P – log-rank тестом Манталя – Кокса). Лінійну регресію визначали за допомогою методу найменших квадратів.

Результати

Характеристика пацієнтів

Сукупно проаналізовано дані 151 пацієнта, які лікувалися імунотерапевтичними препаратами; серед них було 52 пацієнта з меланою та 36 – з НДРЛ. Усі вони мали місцевопоширений або метастатичний рак.

Найчастіше використовували монотерапію анти-PD-1/PD-L1-препаратами (102 пацієнтам); у 37 хворих застосовували кілька ліній імунотерапії. У 65 (43%) пацієнтів був низький рівень TMB (1-5 мутацій/мб); у 48 (32%) – середній (6-19 мутацій/мб), а в 38 (25%) – високий (≥ 20 мутацій/мб). У 45 (30%) хворих отримано повну або часткову відповідь на лікування; медіана ВБП становила 4,6 міс; ЗВ – 25,4 міс.

Результати визначення TMB

Порівняльний аналіз групи з високим TMB з групами низького та середнього TMB показав, що вік ≥ 60 років ($p=0,0014$), чоловіча стать ($p=0,0349$) та європеїдська раса ($p=0,0104$) асоціювалися з високим рівнем TMB, тоді як вік < 60 років ($p=0,0014$), жіноча стать ($p=0,0349$), іспанське етнічне походження ($p=0,0070$) та НДРЛ ($p=0,0077$) були пов'язані з низьким та середнім рівнем TMB. Повна/часткова відповідь на лікування отримана у 22/38 (57%) vs 23/113 пацієнтів (20%; $p=0,0001$); медіана ВБП складала 12,8 vs 3,3 міс ($p<0,0001$); медіана ЗВ – 16,3 міс та не досягнута відповідно. Схожі результати отримали при дихотомізації TMB на групу низького TMB проти середнього та високого (за винятком того, що вік і стать вже не були значущо пов'язані зі стратифікацією TMB).

Медіану TMB порівнювали у підгрупах пацієнтів з хорошим лікувальним ефектом та без нього (відповідно 19 vs 5 мутацій/мб; рис. 1); якщо вилучити з аналізу дані пацієнтів з меланою та НДРЛ, вона становила 32 vs 6 мутацій/мб ($p=0,0001$) та 16 vs 5 мутацій/мб для 88 хворих з меланою та НДРЛ ($p<0,0003$).

Багатофакторний аналіз чинників прогнозу ефективності імунотерапії

Усі типи пухлин, включені в аналіз. Ключовими незалежними факторами, що визначають успіх імунотерапії, за результатами багатофакторного порівняльного аналізу даних 151 пацієнта були: рівень TMB (високе TMB vs низьке та середнє – повна/часткова відповідь становила відповідно 58 vs 20%; $p<0,001$) та тип комбінованої терапії (застосування анти-CTLA4/анти-PD-1/PD-L1 vs анти-PD-1/PD-L1 – повна/часткова відповідь складала 77 vs 21%; $p=0,004$). Незалежними факторами, що корелювали з подовженою ВБП, стали діагноз меланома ($p=0,035$), комбінація препаратів анти-CTLA4/анти-PD-1/PD-L1 vs анти-PD-1/PD-L1 ($p=0,024$) та високий рівень TMB vs низький та середній ($p<0,001$).

Незалежними факторами подовженої ЗВ є діагноз меланома ($p=0,006$) і високий рівень TMB vs низький та середній ($p=0,016$). Ідентичні незалежні фактори, що визначають успіх імунотерапії, були отримані при дихотомізації TMB як низького vs середнього та високого.

Усі типи пухлин, за винятком меланоми та НДРЛ. У 63 пацієнтів за даними цього аналізу тільки рівень TMB (високий vs низький та середній) підтверджений як незалежний фактор успіху лікування (повна/часткова відповідь становить 47 vs 9% відповідно; $p=0,005$; медіана ВБП 10,0 vs 2,1 міс відповідно; $p=0,0007$). Однак ЗВ не характеризується статистично значущими результатами у цьому аналізі ($p=0,1847$). Такі самі результати отримано за дихотомізацією рівня TMB як середнього та високого vs низького.

Меланома та НДРЛ. Аналіз даних 88 пацієнтів із меланою та НДРЛ підтверджує значення рівня TMB (незалежно від варіанта дихотомізації) та лікування комбінацією препаратів анти-CTLA4/анти-PD-1/PD-L1 як незалежних факторів прогнозу ефективності лікування.

Монотерапія анти-PD-1/PD-L1 та результати лікування згідно з TMB

Усі типи пухлин, включені в аналіз. У 102 пацієнтів, які отримували монотерапію анти-PD-1/PD-L1, високий рівень TMB корелював з кращими результатами лікування порівняно з низьким і середнім (повна/часткова відповідь 46 vs 14% відповідно; $p=0,0025$; ВБП – 10,0 vs 2,2 міс; $p=0,0005$; ЗВ – 11,1 міс vs показник не досягнуто; $p=0,0557$; рис. 2Б і Г). Тотожні результати отримані за рівня дихотомізації TMB як середнього і високого vs низького ($p=0,0002$; $p<0,0001$ і $p=0,0103$ відповідно; рис. 2Б і Г).

Рівень відповіді на монотерапію анти-PD-1/PD-L1 препаратами становив 4% (2/46) для низького TMB, 26% (9/34) для середнього і 45% (10/22) для високого.

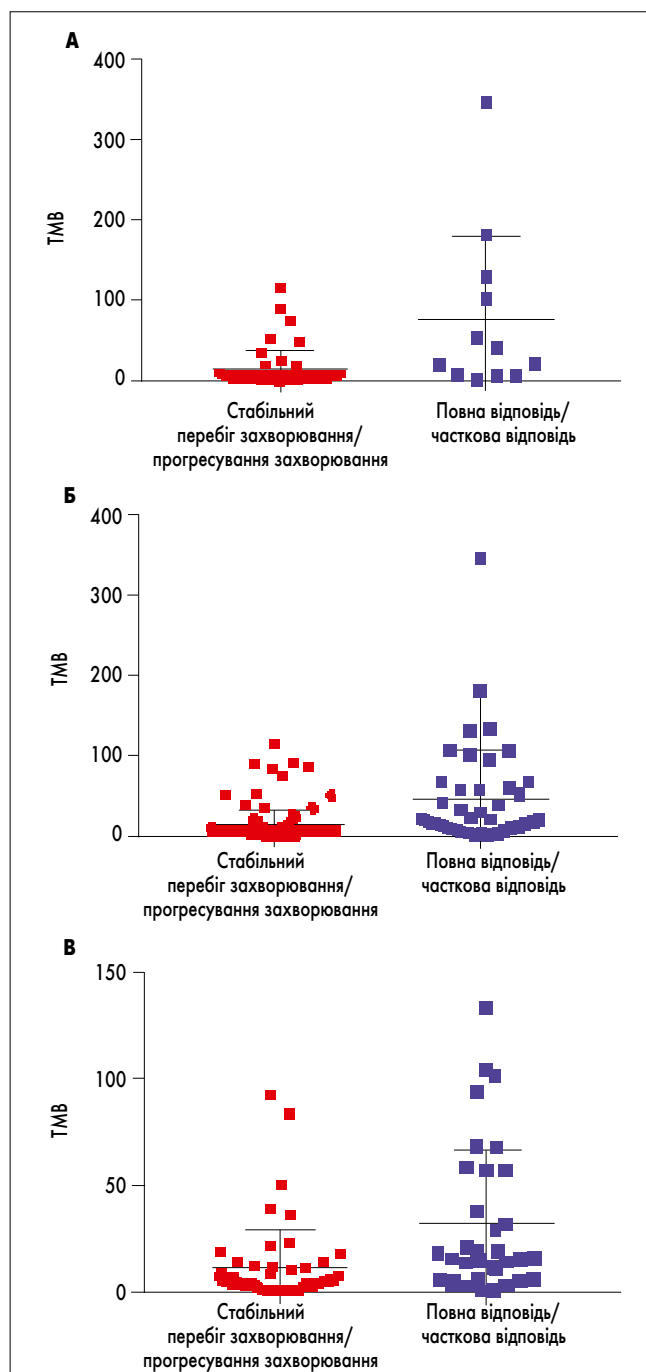


Рис. 1. Порівняння TMB у пацієнтів, у яких отримано та не отримано відповіді на імунотерапію (діаграма Forest plots).
А – пацієнти з усіма пухлинами, окрім меланоми та НДРЛ.
Б – пацієнти з усіма пухлинами, включаючи меланому та НДРЛ.
В – пацієнти з меланою та НДРЛ

* Tumor mutational burden – загальна кількість мутацій (змін), виявлених у ДНК пухлинних клітин; <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/795825>.

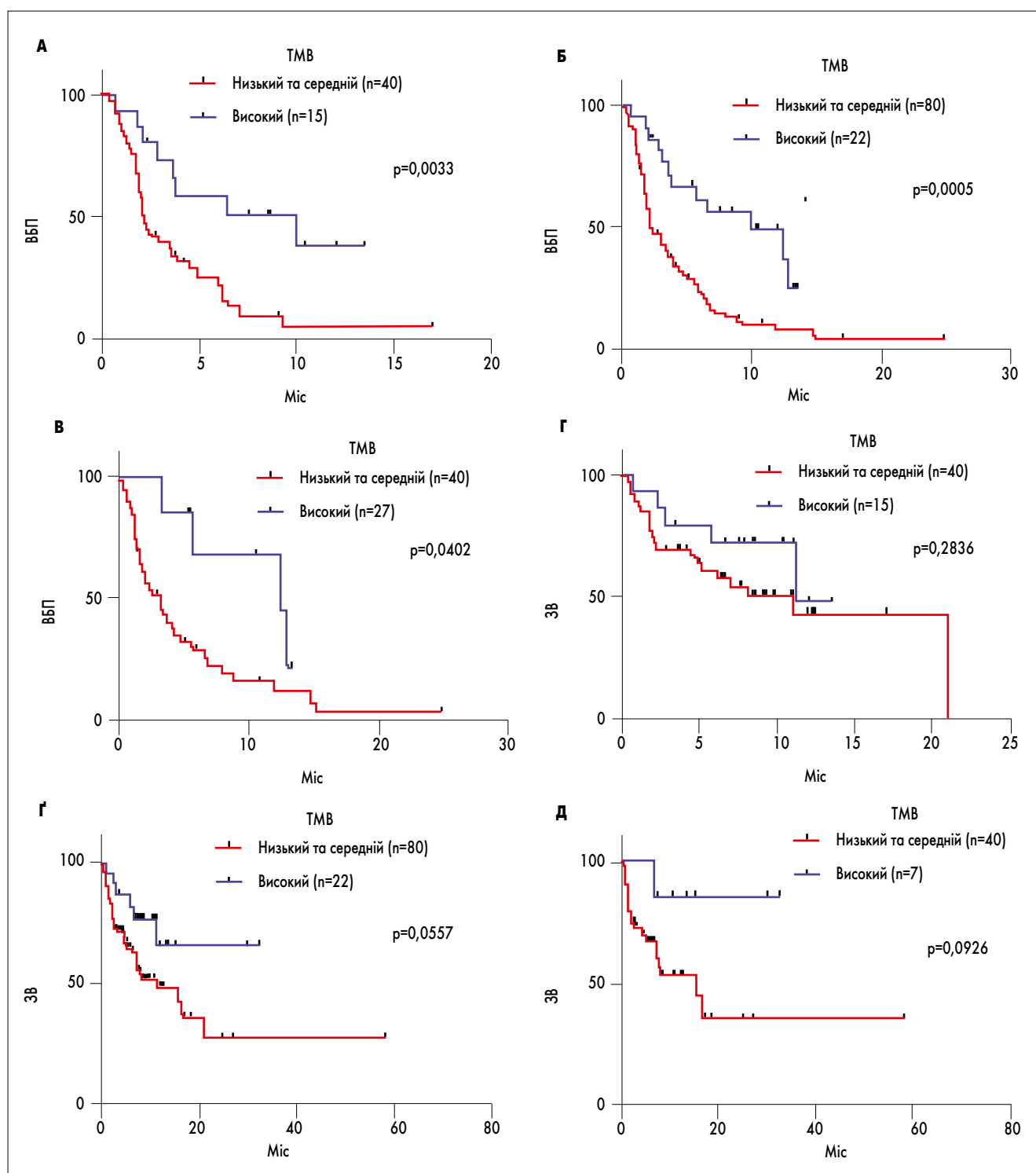


Рис. 2. ВБП та ЗВ у пацієнтів, які отримували монотерапію анти-PD-1/PD-L1 (за Капланом – Маєром). А – ВБП у пацієнтів з усіма типами пухлин, окрім меланоми та НДРЛ. Б – ВБП у пацієнтів з усіма типами пухлин, включаючи меланому та НДРЛ. В – ВБП у пацієнтів з меланою та НДРЛ. Г – ЗВ у пацієнтів з усіма типами пухлин, включаючи меланому та НДРЛ. Д – ЗВ у пацієнтів з меланою та НДРЛ

У пацієнтів з дуже високим рівнем ТМВ (понад 50 мутацій/мб) рівень відповіді дорівнював 67% (8/12). Більше того, якщо підвищити точку роз'єднання (cut-off) для дихотомізації ТМВ між низьким та високим рівнем, то результати групи високого рівня значно покращаться. Це справедливо щодо відношення ризиків для відповіді на лікування (рис. 3А), відношення ризиків для ВБП (рис. 3Б) та відношення ризиків для ЗВ (рис. 3В).

Усі типи пухлин, за винятком меланоми та НДРЛ. Коли дані хворих на меланому та НДРЛ вилучити з аналізу, тоді повна/часткова відповідь для ТМВ високого рівня vs низького та середнього складала 40 vs 8% ($p=0,0086$); медіана ВБП була 10,0 vs 2,1 міс ($p=0,0033$), але медіана ЗВ значущо не відрізнялася (рис. 2А і Г). При порівнянні цих самих груп пацієнтів, розділених за рівнем ТМВ (високий і середній vs низький), рівень відповіді на лікування та ВБП становив 26 vs 4% ($p=0,0620$) та 6,2 vs 2,0 ($p<0,0001$) відповідно (рис. 2А і Г).

Меланома та НДРЛ. Якщо в аналіз включити тільки дані хворих на меланому та НДРЛ, рівень відповіді на лікування, ВБП і ЗВ будуть покращуватися з підвищенням ТМВ (рис. 3).

Наприклад, якщо ТМВ буде дихотомізований як високий та середній vs низький, повна/часткова відповідь становитиме 44 vs 5% ($p=0,0023$), медіана ВБП – 5,7 vs 1,9 міс ($p=0,0023$), а медіана ЗВ – показник не досягнуто vs 8,0 міс ($p=0,0791$; рис. 2В і Д).

Згідно з аналізом даних 102 пацієнтів, які отримували монотерапію анти-PD1/PD-L1, включно із хворими з меланою та НДРЛ, медіана ТМВ у пацієнтів з відповіддю на лікування та резистентністю до нього була 18,0 vs 5,0 мутацій/мб відповідно ($p<0,0001$). У 55 хворих з іншими пухлинами медіана ТМВ у разі отримання відповіді та резистентності складала 53,0 vs 5,5 мутацій/мб ($p<0,0001$). Аналіз даних 47 пацієнтів з меланою та НДРЛ виявив, що медіана ТМВ у разі досягнення відповіді на терапію та резистентності до неї становила 15,5 vs 5 мутацій/мб ($p=0,0005$).

Лікування комбінацією препаратів анти-CTLA4 та анти-PD1

17 пацієнтів отримували комбіновану імунотерапію. В усіх, крім одного, була меланома. У 13 (77%) досягнуто повну або часткову відповідь на лікування. Медіана ТМВ у пацієнтів з відповіддю та резистентністю не відрізнялася ($p=0,6535$). 6 із 17 хворих мали високий рівень ТМВ, з них у 5 (83%) досягнута відповідь на лікування; в 11 пацієнтів рівень ТМВ був низький чи середній, з них у 8 (67%) отримано відповідь на терапію ($p=1,0000$).

Враховуючи невелику кількість пацієнтів у вищевказаному аналізі, який за методологією дослідження включав лише хворих із ВБП при лікуванні комбінацією препаратів, ми повторно проаналізували дані усіх випадків комбінованої імунотерапії. У 16 (59%) з 27 хворих була отримана відповідь на терапію. Медіана ТМВ для хворих із відповіддю була 9,5 мутацій/мб, із резистентністю – 6,0 ($p=0,4061$). Медіана ВБП за рівнем ТМВ теж не відрізнялася ($p=0,3051$).

Обговорення

Ми припускаємо, що ТМВ, визначене шляхом NGS, дає змогу робити точніший прогноз результатів лікування анти-PD1/PD-L1-імунопрепаратами пацієнтів з різними типами пухлин, зокрема меланою та НДРЛ. Незважаючи на те, що технологія NGS є порівняно новою, онкологи більш ефективно і селективно лікують пацієнтів завдяки підбору таргетної терапії зі спорідненими альтераціями [35-37]. NGS має властивість також розпізнавати альтерації, що можуть прогнозувати відповідь на імунотерапію, ідентифікуючи мутації в невідповідно відновлених генах (mismatch repair genes) [21], мікросателітну нестабільність [24, 25, 30, 38, 39] і PD-L1-ампліфікацію [40].

Ми засвідчуємо кореляцію між ТМВ і результатом лікування пацієнтів з НДРЛ та меланою і вважаємо, що цей зв'язок буде підтверджено і для інших гістологічних типів пухлин. Пацієнти з високим рівнем ТМВ мали істотно вищий рівень відповіді на лікування та вищі

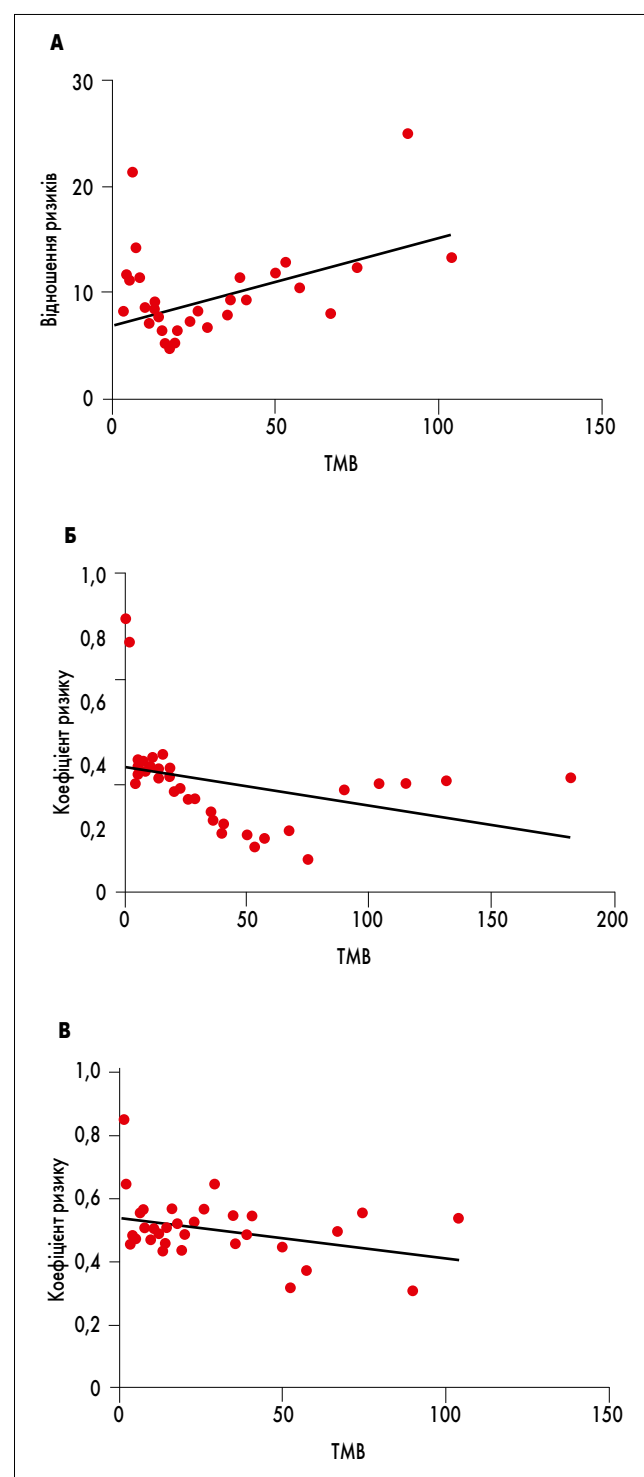


Рис. 3. Пацієнти, які отримували монотерапію анти-PD-1/PD-L1 препаратами (n=102). А – відношення шансів для рівня відповіді на лікування залежно від точки відсікання. Б – відношення ризиків для ВБП залежно від точки відсікання ТМВ. В – відношення ризиків для ЗВ залежно від точки відсікання ТМВ

показники ВБП та ЗВ, ніж хворі з низьким рівнем ТМВ. Отже, кореляція між ТМВ і результатом лікування є лінійною для пацієнтів, які отримували монотерапію блокаторами PD1/PD-L1. Асоціація між вищим ТМВ і кращою відповіддю на лікування та ВБП залишається значною у разі вилучення з аналізу даних хворих з меланою та НДРЛ. Однак у такому варіанті аналізу ЗВ (можливо, через малу кількість спостережень) не демонструє істотного зв'язку із ТМВ.

Пацієнти із захворюваннями, що рідко зустрічаються, мають обмежені терапевтичні можливості [41]. Застосування ТМВ як біомаркера може допомогти обирати кандидатів на проведення імунотерапії. Наприклад, у нашому дослідженні у хворих із вискодиференційованою нейроендокринною карциною шийки матки, метастатичною базальноклітинною карциною та недиференційованою плеоморфною саркомою, у яких захворювання прогресувало на тлі попереднього лікування та у яких був середній і високий рівень ТМВ, відмічена чутливість до блокаторів PD-1/PD-L1.

Таким чином, результати нашого дослідження дозволяють стверджувати, що різні типи пухлин при високому рівні ТМВ, визначеному методом NGS, мають вищу чутливість до імунотерапії, особливо блокаторами PD-1/PD-L1. Аналогічні результати були продемонстровані при монотерапії анти-CTLA4 або лікуванні високими дозами IL-2, хоча і у невеликій кількості пацієнтів. Результати лікування комбінаціями анти-1/PD-L1/анти-CTLA4 не мали зв'язку із рівнем ТМВ. Клінічне значення рівня ТМВ як біомаркера призначення імунотерапії інгібіторами контрольних точок мають підтвердити подальші проспективні клінічні дослідження.

Список літератури знаходиться в редакції.
Aaron M. Goodman, Shumei Kato, L. Bazhenova et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers; doi: 10.1158/1535-7163.MST-17-0386.

Переклад з англ. Назар Лукавський



FOUNDATIONONE®CDx



КОЖНА ПУХЛИНА УНІКАЛЬНА

FoundationOne CDx надає можливість вибору
індивідуальної схеми лікування відповідно
до молекулярного "портрету" пухлини¹⁻³

1. FoundationOne®CDx FDA Approval, 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf (Accessed November 2018);
2. FoundationOne®CDx FDA Approval Press Release, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587273.htm> (Accessed November 2018);
3. FoundationOne®CDx Technical Specifications 2018. Available at: www.roche.foundationmedicine.com/flcdxtech (Accessed November 2018).

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та спеціалістів у сфері охорони здоров'я.

Запит медичної інформації про продукти ТОВ "Рош Україна" Ви можете надіслати за електронною адресою: ukraine.medinfo@roche.com.

ТОВ "Рош Україна", 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного 33, тел. +380 44 354 30 40, факс +380 44 354 30 41, ukraine.medinfo@roche.com, www.roche.ua.



FOUNDATION
MEDICINE®

