



№ 4 (71)
2021 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



Подія

Подільські дні онкології:
сучасні аспекти діагностики
та лікування
злоякісних пухлин шкіри,
легень, грудної залози
у світі

Читайте на сторінці 38



Доктор медичних наук,
професор
Ірина Крячок

Нелегкий шлях,
перспективи,
успіхи у лікуванні
лімфом в Україні

Читайте на сторінці 34



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Клименко

Ведення пацієнтів
з мієлопроліферативними
неоплазіями: як обрати
оптимальну стратегію
лікування?

Читайте на сторінці 21



Доктор медичних наук
Олександра Стасишин

Набута гемофілія:
основні принципи
діагностики та лікування

Читайте на сторінці 16



Хірург-онколог

Олексій Добржанський

Передопераційне
та післяопераційне
лікування раку шлунка

Читайте на сторінці 22

Здоров'я нації — добробут держави



FDA: «Прорив в терапії» пацієнтів з R/R ДВКЛ¹
EMA: статус PRIME в лікуванні пацієнтів з R/R ДВКЛ²

Roche



НАЛАШТОВУЄ ДО ЖИТТЯ



Повна
відповідь³

40%

Полайві+BR*

17,5%

BR

95% CI 24,9, 56,7 на Полайві+BR (n=16)
та 7,3, 32,8 на BR (n=7);
P=0,0261

Загальна
відповідь³

45%

Полайві+BR

17,5%

BR

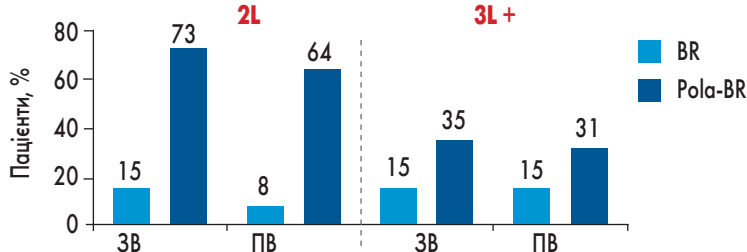
95% CI: 29,3, 61,5 на Полайві+BR (n=18)
та 7,3, 32,8 на BR (n=7);
P=0,0069

Медіана
тривалості відповіді
на терапію³

НЕ ДОСЯГНУТА

(95% CI: 8,8 місяців до NE)
у порівнянні з 7,7 місяцями
(95% CI: 3,2 на 18,9 місяців) для
BR (HR=0,40 [95% CI: 0,16, 1,01])

Первинною кінцевою точкою була повна відповідь (ПВ) на момент завершення лікування за результатами позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) за оцінкою незалежного наглядового комітету 3/5 (ННК). Вторинні ключові кінцеві точки включали частоту об'єктивної відповіді (ЧЗВ: повна і часткова відповідь) за оцінкою дослідників і найкращу об'єктивну відповідь в кінці лікування за оцінкою дослідників і ННК. Досліджувані кінцеві точки включали тривалість відповіді, виживання без прогресування хвороби (ВБП), виживання поза подіями і загальне виживання.



	2L		3L +	
IERC (EOT)	BR (n=13)	Pola-BR (n=13)	BR (n=27)	Pola-BR (n=29)
Медіана ВБП, міс (95% ДІ)	3,7 (1,5–5,1)	11,1 (10,4–н.д.)	2,0 (1,5–2,8)	6,0 (4,0–7,6)
Медіана ЗВ, міс (95% ДІ)	5,9 (3,9–8,4)	н.д. (10,5–ОВ)	3,8 (3,2–8,9)	11,5 (8,9–ОВ)

Sehn LH, et al. ASCO 2018 oral presentation; Abstr 7507

Зріз даних: 24 жовтня 2017 року.

Див. на стор.6

Показники ПЕТ-ПВ
(повної відповіді)
демонструють
суттєву перевагу
схеми Pola-BR,
особливо у групі
лінії терапії p/p ДВКЛ

Roche



КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу Полайві (Polivy®)

Склад: діюча речовина: polatuzumab vedotin; 1 флакон містить 140 мг полатузумабу ведотину; 1 мл приготованого (відновленого) розчину містить полатузумабу ведотину 20 мг/мл. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузії. **Фармакотерапевтична група.** Антинейропатичні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC37. **Клінічні характеристики.**
Показання. Лікарський засіб Полайві у комбінації з бендамустином та ритуксимабом показаний для лікування раніше лікованих дорослих пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, які не є кандидатами для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.
Протипоказання. Підвищена чутливість до полатузумабу ведотину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Відповідні дослідження взаємодії препарату Полайві з іншими лікарськими засобами за участю людини не проводилися. Взаємодія при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які є інгібіторами, індукторами або субстратами CYP3A4. За результатами основаного на фізіології моделювання фармакокінетики ММАЕ, що знімається з полатузумабу ведотину, потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад кетоназол) можуть збільшувати площу під кривою «концентрація-час» (AUC) некон'югованого ММАЕ на 48 %. Пацієнти, які одночасно отримують потужні інгібітори CYP3A4, слід більш ретельно спостерігати щодо виявлення ознак токсичності. Потужні індуктори CYP3A4 (наприклад рифампіцин) можуть зменшувати AUC некон'югованого ММАЕ на 49 %. Більш детально інформація: див. повну інструкцію до препарату. На фармакокінетику ритуксимабу та бендамустину не впливає супутнє застосування препарату Полайві. За результатами популяційного аналізу фармакокінетики, супутнє застосування ритуксимабу асоціюється з підвищенням AUC ММАЕ, кон'югованого з антитілом (асММАЕ), у плазмі крові на 24 % та зниженням AUC некон'югованого ММАЕ у плазмі крові на 37 %. Корекція дози не потрібна. Бендамустин не впливає на AUC асММАЕ та некон'югованого ММАЕ у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Заміна будь-яким іншим біологічним лікарським засобом вимагає згоди лікуючого лікаря. Для запобігання помилці у застосуванні лікарського засобу важливо перевірити етикетку на флаконі, щоб переконатися, що препарат, який готується та застосовується, є Полайві. Лікування препаратом Полайві слід здійснювати під наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Препарат Полайві необхідно відновлювати та розводити, дотримуючись правил асептики, під наглядом медичного працівника. Препарат Полайві слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії через спеціальну інфузійну систему, обладнану стерильним, опіреганим вбудованим або додатковим фільтром із незначним зв'язуванням білків (із розміром пор 0,2 або 0,22 мкм) та катетером. Препарат не можна вводити шляхом внутрішньовенної струмінної або болусної ін'єкції. Інформацію щодо ритуксимабу та бендамустину див. в інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів. **Дозування.** Рекомендована доза препарату Полайві становить 1,8 мг/кг, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії у комбінації з бендамустином та ритуксимабом кожні 21 день протягом 6 циклів. Препарат Полайві, бендамустин та ритуксимаб можна вводити в будь-якому порядку в 1-й день кожного циклу. При застосуванні з препаратом Полайві та ритуксимабом рекомендована доза бендамустину становить 90 мг/м² добу в 1-й та 2-й день циклу. **Особливі групи пацієнтів.** Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Полайві дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені (див. повну інструкцію до препарату). Пацієнти літнього віку. Пацієнтам віком ≥ 65 років корекція дози препарату Полайві не потрібна (див. повну інструкцію до препарату). Порушення функції нирок. Пацієнтам із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози препарату Полайві не потрібна. Рекомендована доза пацієнтам з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв не визначена (див. повну інструкцію до препарату). Порушення функції печінки. Корекція дози препарату Полайві не потрібна пацієнтам з рівнем АСТ або АЛТ до 2,5 x верхньої межі норми (ВМН) або рівнем загального білірубину до 1,5 x ВМН. Не визначено рекомендованої дози пацієнтам з рівнем АСТ

> 2,5 x ВМН або АЛТ > 2,5 x ВМН, рівнем загального білірубину > 1,5 x ВМН та пацієнтам після трансплантації печінки (див. повну інструкцію до препарату). **Побічні реакції.** Клінічні дослідження. У програмі клінічної розробки препарату Полайві загальною його отримали 588 пацієнтів. Побічні реакції, описані в цьому розділі, були виявлені в базовому клінічному дослідженні GO29365 під час лікування та у період спостереження за пацієнтами з дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВБКЛ), які раніше отримували лікування (більш детально: див. повну інструкцію до препарату). У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Полайві у комбінації з BR, побічними реакціями, про які повідомлялося найчастіше (> 30 %), були омія, тромбоцитопенія, нейтропенія, стомлюваність, діарея, нудота та підвищення температури тіла. У 64,4 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Полайві плюс BR, повідомлялося про серйозні побічні реакції, які включали фебрильну нейтропенію (11,1 %), підвищення температури тіла (8,9 %), пневмонію (8,9 %), анемію (4,4 %), кровотечу з виразки дванадцятипалої кишки (4,4 %), сепсис (4,4 %) та тромбоцитопенію (4,4 %). Побічними реакціями, які призвели до припинення лікування у > 5 % пацієнтів, були тромбоцитопенія (8,9 %) та нейтропенія (6,7 %). Опис окремих побічних реакцій, що спостерігалися в клінічних дослідженнях: див. повну інструкцію до препарату. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморозувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Флакон об'ємом 20 мл з безбарвного скла (боросилікатне скло, клас І), укупорений бутылкачковою пробкою (ламінованою фтор-каучуковою плівкою) та оббитий алюмінієвим ковпачком з пластиком диском типу «flip-off». По 1 флакону у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Ф.Хорфманн-Лі Рош Лтд, Швейцарія.

*BR – бендамустин+ритуксимаб.

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-pii-diffuse-large-b-cell-lymphoma>.

2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3. Sehn LH, et al. ASCO 2018 oral presentation; Abstr 7507.

Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Полайві, затвердженою наказом МОЗ України № 2759 від 30.11.2020, реєстраційне посвідчення № UA/18465/01/01.

Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна».

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для демонстрації в рамках семінарів, конференцій, симпозіумів по медичній тематиці.

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я.

Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або пошкодити на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com.

Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com. ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 03150, вул. Велика Васильківська, 139. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 44. www.roche.ua

M-UA-00000227

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



Меланома

- ▶ Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою.
- ▶ Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.
- ▶ Лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).



Недрібноклітинний рак легень

- ▶ У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплощоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактору росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).
- ▶ У комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ.
- ▶ Монотерапія для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq$ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.
- ▶ Як монотерапія першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 ($\geq$ 1%), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:
 - III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
 - метастатичного захворювання.
- ▶ Лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.



Площоклітинна карцинома шкіри

- ▶ Показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною площоклітинною карциномою шкіри (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC), яка не піддається хірургічному чи променевому лікуванню.



Класична лімфома Ходжкіна

- ▶ Показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфоною Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії.



Рак шлунку

- ▶ Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроезофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu.
- ▶ Для пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним площоклітинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 10), що підтверджено валідованим тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії.



Гепатоцелюлярна карцинома

- ▶ Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.



Рак з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації

- ▶ Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (microsatellite instability-high cancer, MSI-H) або дефіциті механізмів репарації (mismatch repair deficient, dMMR):
 - ▶ солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або
 - ▶ колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.
- ▶ Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено.



Висока мікросателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком

- ▶ Препарат Кітруда® показаний для першої лінії терапії у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком (colorectal cancer, CRC) з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (dMMR).



Площоклітинний рак голови та шиї

- ▶ Для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним площоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії.
- ▶ Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим площоклітинним раком голови та шиї.
- ▶ Показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини.



Нирково-клітинний рак

- ▶ У комбінації з акситинібом як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком.



Уротеліальна карцинома

- ▶ Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) $\geq$ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.
- ▶ Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.
- ▶ Для пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ (бацилою Кальметта–Герена), з карциномою in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії.



Рак шийки матки

- ▶ Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом.



Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини

- ▶ Показаний для лікування дорослих та дітей з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високим мутаційним навантаженням (tumor mutational burden-high (TMB-H)) [$\geq$ 10 мутацій на 1 мегабазу (мут/Мб)], що підтверджено валідованим тестом, у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування.



Первинна медіастиальна В-крупноклітинна лімфома

- ▶ Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастиальною В-крупноклітинною лімфоною (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.



Показання для дорослих: додаткова схема дозування 400 мг кожні 6 тижнів

- ▶ Показаний до застосування в додатковій рекомендованій дозі 400 мг кожні 6 тижнів при всіх схвалених показаннях для дорослих.
- ▶ Це показання визначено на підставі фармакокінетичних даних взаємозв'язку впливу на ефективність та безпеку. Подальше схвалення цього дозування може залежати від перевірки та опису клінічної користі у підтвердних дослідженнях.



НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ*

* На основі даних досліджень, наведених у зносках 1–10, щодо зареєстрованих показань.

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.** Eggermont A.M.M. et al. Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (19): 1789–1801. **3.** 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. **4.** Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-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. **5.** Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgil, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092. **6.** Chung H.C., Piha-Paul S.A., Lopez-Martin J. et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020; 15 (4): 618–627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870883>. **7.** 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. **8.** Vuky J. et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Ph II First-Line Pembrolizumab in Cis-Ineligible Pat with Loc Adv or Met UC. *J Clin Oncol* 38: 2658–2666. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01213>. Last accessed 24 March 2021. **9.** Seiwert 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. **10.** Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Clinical Oncology* 35: no. 19, 2017 2125–2132. **11.** Armand P.S. et al. Pembrolizumab in Patients with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBC): Data from the Keynote-013 and Keynote-170 Studies. *Blood* 2018; 132: 228; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110220>. Assessed: 29.03.21. **12.** Andre T. et al. Pembrolizumab in Microsatellite–Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207–2218. **13.** 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. **14.** Takashi Kojima et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab vs Chemo in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38: 4138–4148. ASCO 2020. **15.** 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. **16.** Andrew X. Zhu et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940–52. **17.** Nghiem P. et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol* 37: 693–702. ASCO 2019. **18.** Rini B.J., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380 (12): 1116–1127. **19.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад. Діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC18. **Показання.** *Меланома:* лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою, для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. *Недрібноклітинний рак легень:* у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми, у комбінації з карбоплатином або паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC, як монотерапія як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 [(TPS) ≥ 1%], що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хімопроменева терапія, або метастатичного захворювання, як монотерапія; для лікування пацієнтів з метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1%), у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними аберациями – після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених абераций. *Дрібноклітинний рак легень:* для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і прийнятні ще однієї попередньої лінії терапії. *Плоскоклітинний рак голови та шиї:* у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї, як монотерапія, як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS) ≥ 1), як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. *Класична лімфома Ходжкіна:* для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній попередньої терапії. *Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома:* для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. *Уротеліальна карцинома:* для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1, для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії, для лікування пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ з карциною in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії. *Рак з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації:* для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідном, оксаліплатином та іринотеканом. *Висока мікросателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком:* для першої лінії терапії у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації. *Рак шлунку:* для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциною шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/нез. *Езофагеальний рак:* для лікування пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії. *Рак шийки матки:* для лікування пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1). *Гепатоцелюлярна карцинома:* для лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциною (hepatocellular carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. *Карцинома клітин Меркеля:* для лікування дорослих і дітей з рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля. *Нирково-клітинний рак:* у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком. *Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини:* для лікування дорослих та дітей з нерезектабельним або метастатичним солідним пухлинами з високим мутаційним навантаженням у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування. *Плоскоклітинна карцинома шкіри:* для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклітинною карциною шкіри, яка не піддається хірургічному чи променевою лікуванню. **Показання для дорослих.** 200 мг кожні 3 тижні або 400 мг кожні 6 тижнів при всіх схвалених показаннях для дорослих. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Особливості застосування.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування. Імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіподфіз, порушення функцій щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок. Тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігоїд. *Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузій:* застосування у період вагітності або годування груддю. препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Немає даних щодо наявності пембролізумабу ні в тваринах, ні в грудному молоці, ні в грудному доїдженні, ні на продукцію молока. **Термін придатності.** Невідкритий флакон – 2 роки. Після приготування розчину для інфузій – з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. *Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності:* Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **РП:** UA/16209/01/01 (Наказ МОЗ № 1819 від 27.08.2021). *Термін дії РП:* з 01.08.2017 по 01.08.2022. **Дата останнього перегляду** 08.07.2021 р.



ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

**безперервний рух
в наукових досягненнях**

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація надана за підтримки компанії MSD.
Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.
Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com



ТОВ «МСД Україна»
вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038
тел/факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua

Матеріал затверджений: вересень 2021
Матеріал дійсний до: вересень 2023
UA-KEY-00207



Нове в системному лікуванні поширеного та метастатичного нирковоклітинного раку

Сучасні терапевтичні опції у пацієнтів із поширеним нирковоклітинним раком (НКТ) істотно відрізняються від застосовуваних 2 роки тому, що відображено в оновлених клінічних настановах міжнародних організацій. Нещодавно опубліковані результати досліджень KEYNOTE-564 та KEYNOTE-426 демонструють ефективність імунотерапії при поширених формах НКТ.

У рамках вебінару «Комплексне лікування місцевих, поширених та метастатичних форм пухлин нирки» доповідь на тему «Нове в системному лікуванні поширеного та метастатичного нирковоклітинного раку» представив старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.



О.Е. Стаховський

— Одним із ключових факторів, котрі впливають на вибір терапії при метастатичному НКТ, є визначення групи ризику. Згідно з оновленими клінічними настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN), використовують дві основні моделі ризику: прогностичну модель Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна — Кеттерінга (MSKCC) та прогностичну модель Міжнародного консорціуму з метастатичного нирковоклітинного раку (IMDC). У клінічній практиці для визначення групи ризику частіше використовують прогностичну модель IMDC (табл. 1).

За останні 2 роки відбулися значні зміни у лікуванні метастатичного НКТ. Згідно з клінічними настановами Європейської асоціації урологів (EAU, 2018), для терапії пацієнтів групи сприятливого прогнозу (за IMDC) були рекомендовані сунітиніб або пазопаніб у першій лінії терапії, кабозантиніб або ніволумаб — у другій та третій лінії терапії, для пацієнтів групи проміжного та несприятливого

прогнозу — іпіліумаб/ніволумаб або кабозантиніб, сунітиніб чи пазопаніб у першій лінії терапії, кабозантиніб або VERG-таргетна терапія чи ніволумаб у другій лінії терапії, кабозантиніб або альтернативний таргетний препарат чи ніволумаб — у третій лінії терапії. В оновлених рекомендаціях NCCN з'являються нові терапевтичні опції як для пацієнтів зі сприятливим прогнозом, так і для хворих групи проміжного та несприятливого прогнозу у вигляді комбінації таргетних та імунотерапевтичних засобів (табл. 2).

На конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO), що пройшов на початку червня цього року, були представлені оновлені результати рандомізованого подвійного плацебо-контрольованого багатоцентрового дослідження KEYNOTE-564 (NCT03142334). Його метою є вивчення безпеки й ефективності застосування пембролізумабу як ад'ювантної терапії у пацієнтів з НКТ після нефректомії. У дослідження було включено 994 пацієнти з НКТ групи високого ризику, яким виконали нефректомію щонайменше за 12 тижнів до рандомізації та які попередньо не отримували системної терапії. Критеріями помірного високого ризику були рТ2 4 ступеня або саркоматоїд N0M0, або рТ3 будь-якого ступеня N0M0, критерії високого ризику — рТ4 будь-якого ступеня N0M0 чи рТ будь-якої стадії та ступеня при N+M0. У дослідження також були включені пацієнти з метастазами (M1 NED — немає ознак захворювання після видалення первинної пухлини + метастази в м'яких тканинах, які були повністю видалені ≤1 року після нефректомії). Учасники були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на групи пембролізумабу та плацебо. Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без хвороби (ВБХ), вторинною кінцевою точкою — загальна виживаність (ЗВ). Згідно з отриманими даними, ад'ювантна терапія пембролізумабом мала перевагу над плацебо як через 12,

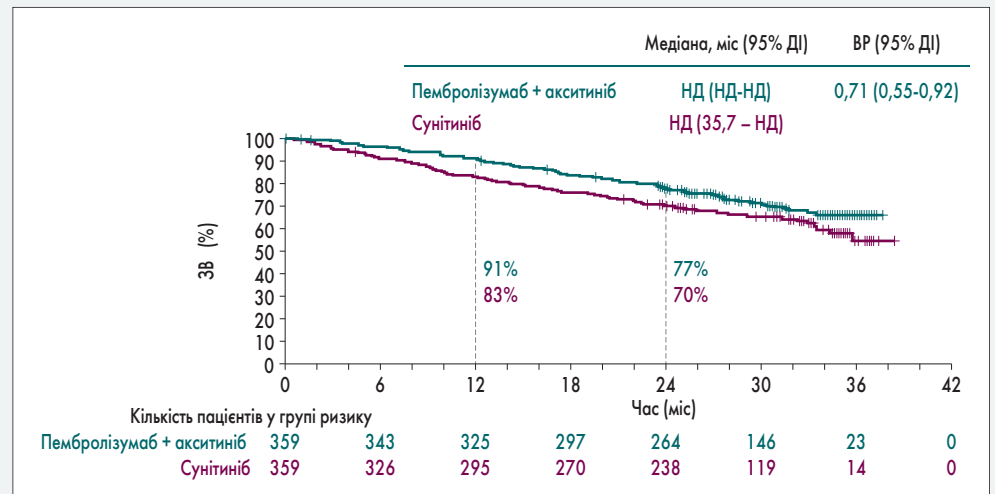


Рис. 2. Криві Каплана — Меєра щодо ЗВ у пацієнтів після нефректомії

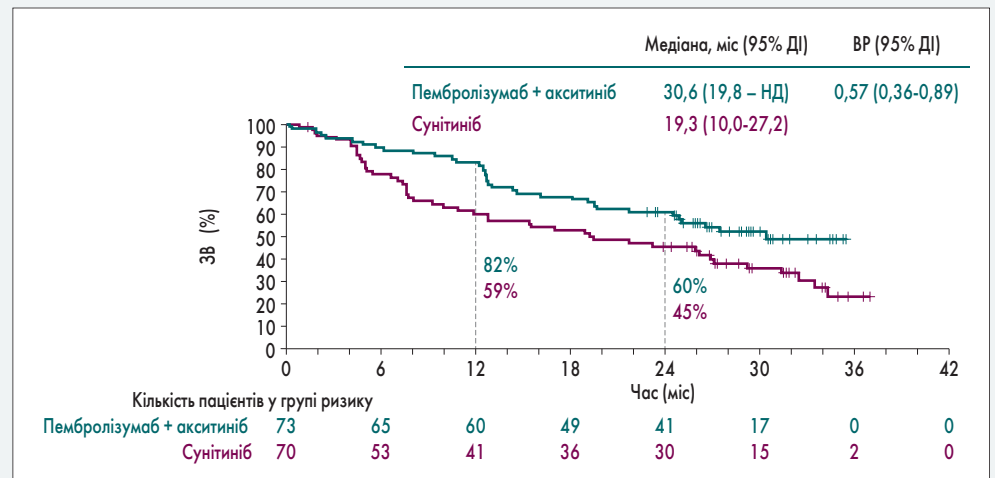


Рис. 3. Криві Каплана — Меєра щодо ЗВ у пацієнтів, яким не проводили нефректомію

так і через 24 місяці спостереження (відношення ризиків — ВР — 0,68; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,53-0,87; P=0,0010; рис. 1). Медіана ВБХ не досягнута у жодній з груп.

Що стосується безпеки, то побічні явища (з усіх причин) були зареєстровані у 96,3% учасників групи пембролізумабу проти 91,1% у групі плацебо, зокрема побічні ефекти 3-5 ступеня — у 32,4 та 17,7% пацієнтів відповідно. У групі пембролізумабу були зафіксовані два випадки смерті, у групі плацебо — один випадок. У 20,7% пацієнтів з групи пембролізумабу імунотерапія була припинена через виражену токсичність. Найчастішими побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням, були втома, свербіж, гіпо- та гіпертиреозидизм, діарея, висип, артралгія, нудота, міалгія, астенія (Т.К. Choueiri et al., 2021).

Таким чином, результати дослідження KEYNOTE-564 демонструють істотну перевагу пембролізумабу над плацебо за показником ВБХ у пацієнтів з НКТ помірного високого та високого ризику.

В іншому дослідженні KEYNOTE-426 (NCT02853331) порівнювали ефективність і безпеку комбінації пембролізумабу з акситинібом та монотерапії сунітинібом у пацієнтів з поширеним світлоклітинним раком нирки, які раніше не отримували системного лікування. 861 пацієнт був рандомізований у групи пембролізумабу + акситинібу (n=432) та сунітинібу (n=429). Терапію проводили до прогресування захворювання, появи непереносимої токсичності або відмови лікаря/пацієнта від лікування. Первинними кінцевими точками дослідження були виживаність без прогресування (ВБП) та ЗВ.

За результатами дослідження, 12-місячна ЗВ у пацієнтів, яким раніше була виконана

нефректомія, становила 91% у групі пембролізумаб + акситиніб та 83% — у групі сунітинібу, 24-місячна ЗВ — 77 та 70% відповідно (рис. 2). У хворих, яким не проводили нефректомію, 12-місячна ЗВ дорівнювала 82% у групі пембролізумаб + акситиніб та 59% — у групі сунітинібу, 24-місячна ЗВ — 60 та 45% відповідно (рис. 3). Така ж тенденція прослідковується за показниками ВБП. У пацієнтів після нефректомії 12-місячна ВБП становила 61% у групі пембролізумаб + акситиніб та 50% — у групі сунітинібу, 24-місячна ВБП — 40 та 28% відповідно. У хворих, яким не проводили нефректомію, 12-місячна ВБП дорівнювала 54% у групі пембролізумаб + акситиніб та 35% — у групі сунітинібу, 24-місячна ВБП — 26 та 17% відповідно. У пацієнтів після нефректомії частіше спостерігали повну відповідь на лікування за комбінованою схемою, ніж у пацієнтів, яким не проводили операцію. Побічні явища зафіксовано у 98,4% (≥3 ступеня — 75,8%) пацієнтів групи пембролізумаб + акситиніб та 99,5% (≥3 ступеня — 70,6%) групи сунітинібу (B.I. Rini et al., 2019; D. Soulieres et al., 2020).

Таким чином, комбінація пембролізумабу та акситинібу показала істотну перевагу над монотерапією сунітинібом за ЗВ і ВБП. Слід зауважити, що у пацієнтів після нефректомії ЗВ була більшою, ніж у хворих, яким операцію не проводили. Тому у пацієнтів, у яких з певних причин не може бути застосована комбінація пембролізумаб + акситиніб, доцільно розглянути можливість виконання нефректомії.

Підготувала Ілона Цюпа



Таблиця 1. Прогностична модель IMDC	
Несприятливі фактори ризику	Група ризику
1. Час від встановлення діагнозу до початку системної терапії <1 року	- Сприятливий прогноз (відсутні несприятливі прогностичні фактори) - Проміжний прогноз (1-2 фактори ризику) - Несприятливий прогноз (3 і більше факторів ризику)
2. Загальний стан за індексом Карновського <80%	
3. Рівень гемоглобіну нижчий за нижню межу норми (норма — 120 г/л)	
4. Концентрація кальцію перевищує верхню межу норми (норма — 8,5-10,2 мг/дл)	
5. Кількість тромбоцитів вища за верхню межу нормального діапазону (норма — 150 000-400 000)	
6. Абсолютна кількість нейтрофілів перевищує верхню межу нормального діапазону (норма — 2,0-7,0x10 ⁹ /л)	

Таблиця 2. Системна терапія рецидивного та метастатичного НКТ (клінічні настанови NCCN, 2021, версія 4)		
Прогноз	Опції, яким слід віддати перевагу	Інші рекомендовані опції
Сприятливий	Акситиніб + пембролізумаб Кабозантиніб + ніволумаб (категорія 1) Ленватиніб + пембролізумаб (категорія 1) Пазопаніб Сунітиніб	Акситиніб + авелумаб Кабозантиніб (категорія 2В) Іпіліумаб + ніволумаб
Проміжний та несприятливий	Акситиніб + пембролізумаб (категорія 1) Кабозантиніб + ніволумаб (категорія 1) Іпіліумаб + ніволумаб (категорія 1) Ленватиніб + пембролізумаб (категорія 1) Кабозантиніб	Акситиніб + авелумаб Пазопаніб Сунітиніб

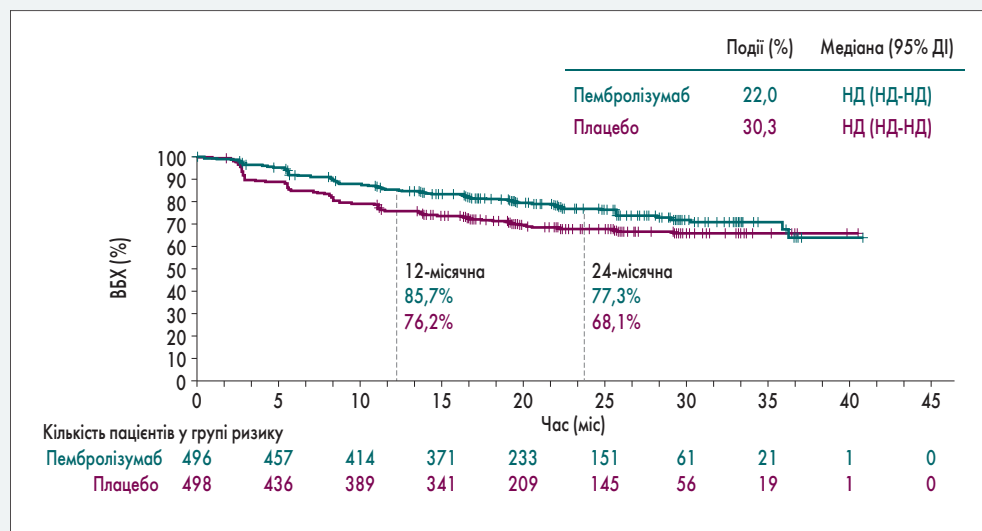


Рис. 1. ВБХ у дослідженні KEYNOTE-564

Майстер-клас до Всесвітнього дня боротьби з лімфомами: можливості підвищення ефективності терапії при ДВКЛ



Світова онкологічна спільнота сьогодні активно вивчає нові молекулярні підтипи дифузної В-клітинної лімфоми (ДВКЛ) та розробляє перспективні лікарські засоби, які дозволили б підвищити ефективність терапії ДВКЛ як у 1-й лінії, так і при наявності рецидиву чи рефрактерності. З метою ознайомлення українських онкологів з останніми даними клінічних досліджень 23 вересня в онлайн-режимі було проведено науковий непромоційний майстер-клас «До Міжнародного дня обізнаності про лімфоми: новини та надії для наших пацієнтів».



Із вступним словом та доповіддю «15 вересня — Міжнародний день обізнаності про лімфоми» виступила завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.

— За даними Національного канцер-реєстру за 2019-2020 рр., в Україні перебувають на обліку близько 60 тис. пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями, з них 30 тис. хворі на лімфому Ходжкіна та неходжкінські лімфоми. При порівнянні даних Національного канцер-реєстру за 2009-2018 рр. та світових показників реєстру SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) за 2018 р. можна відзначити, що в Україні захворюваність на неходжкінські лімфоми (НХЛ) та лімфому Ходжкіна залишається на стабільному рівні, однак рівень виживаності є нижчим, а смертності — вищим, ніж у світі. Проте в нашій країні відмічалось зростання 5-річної виживаності пацієнтів з лімфомою станом на 2017 р. при порівнянні з 2011 р., що свідчить у тому числі про покращення доступу українських хворих до сучасних ліків.

У більшості країн світу використовують механізм договорів керованого доступу, що є одним зі способів купити лікарські засоби для тяжкохворих через домовленість із виробником про спеціальні умови закупівлі. Нещодавно було прийнято Закон України № 4662 «Про внесення змін до Закону України «Про публічні закупівлі» та інших законів України щодо закупівель лікарських засобів за договорами керованого доступу», що запроваджує застосування договорів керованого доступу для розширення можливості забезпечення пацієнтів необхідними препаратами. Такі договори дозволять запровадити систему спеціальних цін при закупівлях та оплати за результат, що надасть можливість пацієнтам отримати найсучаснішу ефективну терапію. Крім того, було розроблено та внесено на розгляд Верховної Ради проект Закону України № 5736 «Про ліки зі співчуття». Прийняття цих документів дає змогу спростити механізм взаємодії з провідними світовими виробниками медичних препаратів, які готові надавати українським пацієнтам інноваційні ліки, що перебувають на етапі клінічних досліджень.

Отже, в епоху стрімкого розвитку фармацевтичного ринку варто шукати нові шляхи забезпечення українських пацієнтів інноваційними ліками для покращення їх виживаності та якості життя.



Нові дані щодо прогностичних факторів при ДВКЛ і їх нових підтипів повідомив директор кафедри гематології, онкології та пульмонології Університетської лікарні в Мюнстері (Німеччина), професор Георг Ленц.

— ДВКЛ характеризується не тільки гетерогенністю клінічних проявів, а й різним профілем генної експресії, що дозволило виділити два молекулярні підтипи хвороби — ABC та GCB. Однак відомі й більш рідкісні підтипи, наприклад, первинна медіастинальна ДВКЛ. Існує близько 10-15% ДВКЛ, які не можна віднести до ABC чи GCB підтипів. При ABC-підтипі виживаність є гіршою, що змушує науковців шукати нові агенти, які чинили б сильніший вплив на більш агресивні варіанти. Однією зі спроб підвищити ефективність терапії пацієнтів з ABC-підтипом ДВКЛ було додавання схеми R-CHOP до леналідоміду, що не виявилось ефективним (U. Vitolo et al., 2019). Інші спроби також виявилися невдалими, тому сьогодні наявність підтипів ABC чи GCB не впливає на тактику терапії, а R-CHOP залишається стандартом лікування ДВКЛ.

Однак вивчення нових підтипів продовжується. Так, було ідентифіковано нові молекулярні підтипи (MCD, N-1(NOTCH1), BN2, EZB) усередині підтипів ABC та GCB (R. Schmitz et al., 2018).

Гірша виживаність при застосуванні схеми R-CHOP сьогодні також характерна для пацієнтів з double-hit лімфомами, в яких відмічається перебудова гена MYC, високий ступінь проліферації та наявність високого ризику рецидиву з метастазуванням у центральну нервову систему. Крім того, у 3 з 12 таких випадків виявляли інші транслокації, а саме BCL2 чи t[14;18] (K.J. Savage et al., 2017). У дослідженні D. Ennishi та співавт. (2019) було показано, що у пацієнтів з лімфомами зі спеціальною міткою (double-hit signature) спостерігався гірший результат лікування порівняно з хворими на лімфоми, в яких не було цієї мітки.

Останніми роками зростає інтерес до вимірювання циркулюючої пухлинної ДНК у плазмі крові як прогностичного фактора. На основі такого вимірювання D.M. Kurtz та співавт. (2018) виділили групи пацієнтів із ранньою та вираженою молекулярною відповіддю. Виживаність без подій у групі хворих із вираженою молекулярною відповіддю значно відрізнялася від такої у групі пацієнтів з ранньою відповіддю, що можна використовувати під час моніторингу лікування. Вимірювання циркулюючої пухлинної ДНК також можна застосовувати як початковий орієнтир при плануванні терапії, оскільки у пацієнтів з вищим циркулюючим рівнем відмічалася гірша виживаність (A. Hegre et al., 2020).

Таким чином, різні молекулярні особливості лімфоми визначають прогноз при ДВКЛ, що слід враховувати при плануванні терапії.



Про нове у стандартах лікування ДВКЛ розповіли доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок і завідувачка Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами Лариса Василівна Михальська.

Л.В. Михальська зосередила увагу учасників заходу на останніх результатах наукових досліджень щодо підвищення ефективності 1-ї лінії терапії ДВКЛ.

— Золотим стандартом лікування ДВКЛ є режим R-CHOP (циклофосфамід + доксорубіцин + вінкрисдин + преднізолон + ритуксимаб), при застосуванні якого 3-річна виживаність без прогресування (ВБП)

складає 66,9% (P. Feugier et al., 2005). Проте у клінічній практиці зустрічаються й хворі з дуже агресивним перебігом ДВКЛ та наявністю факторів ризику, що свідчить про потребу у вдосконаленні теперішніх стандартів (U. Vitolo et al., 2017).

В одному з досліджень порівнювали ефективність схем R-CHOP та DA-EPOCH-R (етопозид + преднізолон + вінкрисдин + циклофосфамід + доксорубіцин + ритуксимаб) у 1-й лінії терапії ДВКЛ. За показниками 3- та 5-річної загальної виживаності (ЗВ) не виявлено переваг схеми DA-EPOCH-R, крім того, в учасників дослідження, яких лікували за цією схемою, кількість небажаних побічних ефектів була більшою (W.H. Wilson et al., 2016; N.L. Bartlett et al., 2019). Інтенсифікація режимів хіміотерапії у 1-й лінії при ДВКЛ також не супроводжувалася покращенням ЗВ порівняно зі стандартною терапією (D. Cunningham et al., 2013; C. Recher et al., 2011). Загалом протягом тривалого часу спроби підвищити ефективність схеми R-CHOP у 1-й лінії порівняно зі стандартною терапією шляхом інтенсифікації хіміотерапії, оптимізації анти-CD20 терапії, використання підтримуючої терапії та застосування нових молекул у поєднанні з R-CHOP не дали бажаного результату у пацієнтів з ДВКЛ (A. Goy, 2017).

Однак у клінічному дослідженні II фази GO29044, в якому порівнювали схеми Pola (полатузумабу ведотин) + R-CHP (ритуксимаб + циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон) і Pola+G-CHP (обінутумаб + циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон) у пацієнтів групи високого ризику, було встановлено, що при застосуванні схеми Pola+R/G-CHP 12-місячна ВБП та ЗВ складала 91 та 94% відповідно (рис. 1). Крім того, у разі призначення режиму Pola+R-CHP 2-річна ВБП становила 83% (95% довірчий інтервал — ДІ — 73-93; рис. 2), а частота повної та часткової відповіді, підтвердженої позитронно-емісійною комп'ютерною томографією (ПЕТ-КТ), — 78 та 13% відповідно; тільки в 11% хворих не досягнута відповідь на терапію. У цьому дослідженні також відмічали переваги застосування Pola+R-CHP у хворих групи високого ризику з double-expressor лімфомами (з експресією MYC та BCL2) та у пацієнтів з лімфомами ABC-підтипу. Побічні реакції, що розвивалися при застосуванні Pola+R/G-CHP, переважно були представлені гематологічними порушеннями та периферичною нейропатією, які були керованими, необхідність у відміні чи зниженні дози полатузумабу ведотину не виникала (H. Tilly et al., 2019).

Тобто у дослідженні II фази було показано, що застосування полатузумабу ведотину — першого у своєму класі кон'югату антитіло-лікарський засіб до CD79b, який експресується на пухлинних клітинах у пацієнтів з ДВКЛ, — у поєднанні з R-CHP у 1-й лінії терапії характеризується високою клінічною активністю та керованим профілем безпеки порівняно з R-CHOP.

У грудні 2021 р. будуть опубліковані результати дослідження III фази POLARIX, в якому порівнюють ефективність схем Pola+R-CHP + вінкрисдин (плацебо)

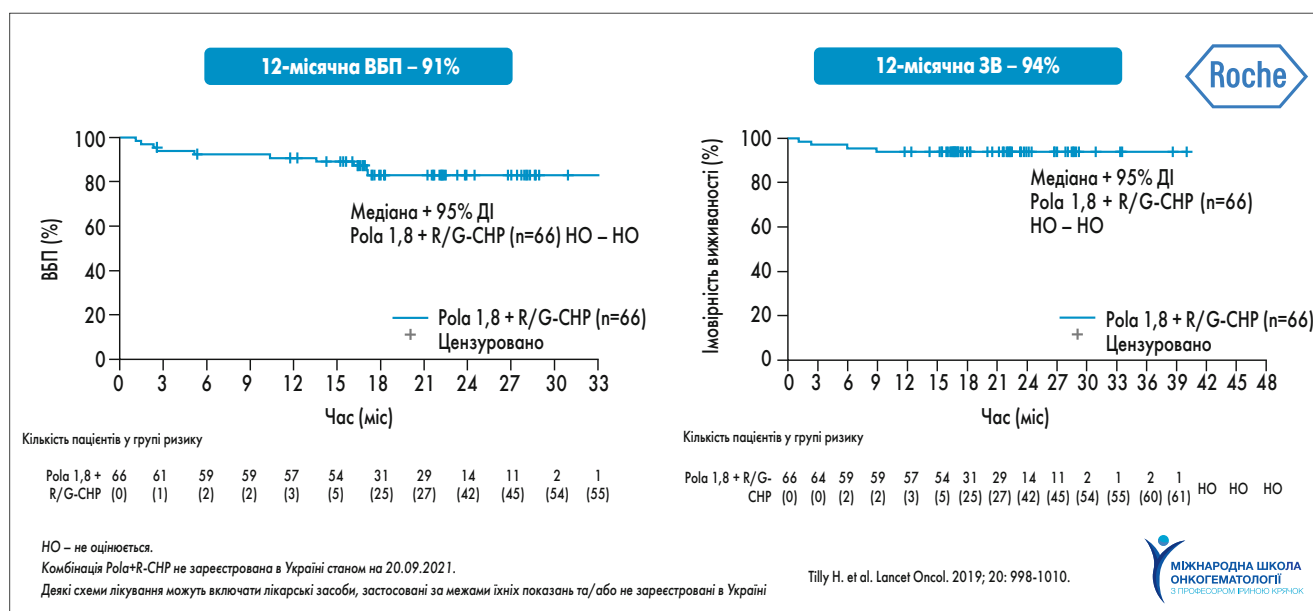


Рис. 1. Клінічна ефективність схеми Pola+R/G-CHP у 1-й лінії терапії ДВКЛ

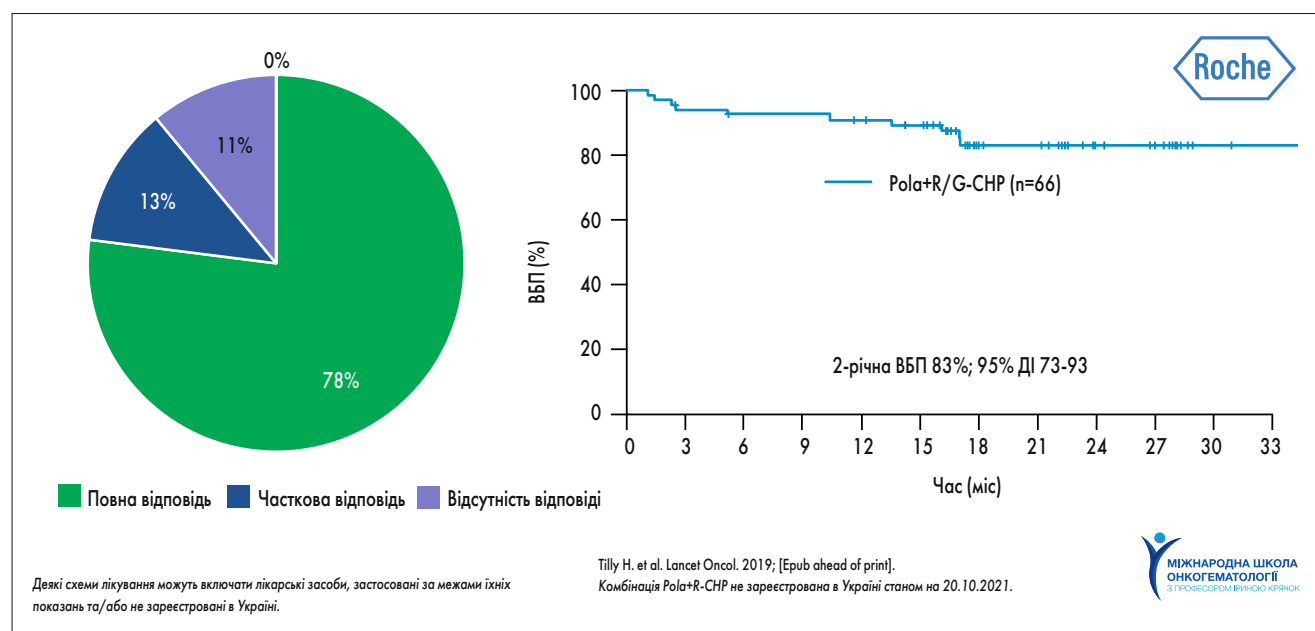


Рис. 2. Результати застосування Pola+R-CHP у дослідженні Ib/II фази у 1-й лінії терапії ДВКЛ

та R-CHOP+Pola (плацебо), які, можливо, змінять теперішні стандарти 1-ї лінії терапії ДВКЛ. У цьому дослідженні брали участь і українські клініки. За попередніми даними, у дослідженні POLARIX у раніше не лікованих пацієнтів з ДВКЛ вперше відмічалось покращення ВБП у 1-й лінії терапії порівняно зі стандартним лікуванням (R-CHOP). Це надзвичайно важливе досягнення, оскільки майже у 40% таких хворих сьогодні спостерігається рецидив.

І.А. Крячок детальніше зупинилася на останніх світових даних щодо лікування пацієнтів з рецидивуючою чи рефрактерною (р/р) ДВКЛ.

— Останніми роками у клінічних дослідженнях з метою оцінювання відповіді на терапію використовують ПЕТ-КТ. У дослідженні K. Kitajima та співавт. (2019) зазначалося про прогностичне значення цього методу дослідження після 3 курсів терапії. Було показано, що у хворого, в якого за даними проміжної ПЕТ-КТ зафіксовано повну відповідь, що зберігалася після 6 циклів терапії, рецидивів не відмічалось близько 3,82 року. Однак якщо на проміжній ПЕТ-КТ візуалізувалася наявність резидуальної маси, то у таких пацієнтів спостерігався несприятливий перебіг захворювання, а саме — прогресування протягом 1 року. Таким чином, за допомогою проведення проміжної ПЕТ-КТ у хворих на ДВКЛ можна визначити імовірність подальшого прогресування захворювання.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) пацієнтів з р/рДВКЛ слід розглядати як кандидатів на аутологічну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (аутоТГСК). Однак не всі хворі є кандидатами на аутоТГСК через наявність коморбідної патології, похилий вік і відповідь на сальвадж-терапію. У рекомендаціях Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology) зазначено, що як сальвадж-режим можна використовувати схеми R-DHAP (ритуксимаб + дексаметазон + цитарабін + цисплатин), R-ICE (ритуксимаб + іфосфамід + карбоплатин + етопозид) та R-GDP (ритуксимаб + гемцитабін + дексаметазон + цисплатин). У порівняльних дослідженнях з вивчення ефективності схем сальвадж-терапії не було встановлено певних переваг якоїсь із них, тому її вибір залежить від локальної практики центрів (C. Gisselbrecht et al., 2012).

Якщо пацієнти з р/рДВКЛ не є кандидатами на трансплантацію, 3- та 5-річна ЗВ цих хворих є низькою та складає 25 і 18% відповідно, а отже потрібне удосконалення наявних схем терапії (J. Rovira et al., 2015; M.J. Maurer et al., 2015).

У контексті зазначеної проблеми особливої уваги заслуговує полатузумабу ведотин — препарат, що належить до групи антитіл — лікарський засіб. Його механізм дії полягає у зв'язуванні моноклонального антитіла з рецептором CD79b на поверхні злоякісних В-клітин і подальшому проникненні утвореного комплексу всередину пухлинної клітини з утворенням лізосоми, з якої вивільняється цитотоксичний агент, що призводить до руйнування мікротрубочок і загибелі клітини.

У рандомізованому дослідженні GO29365 було встановлено, що медіана ЗВ у пацієнтів з р/рДВКЛ, які приймали полатузумабу ведотин + бендамустин + ритуксимаб (Pola-BR), складала 12,4 міс порівняно з 4,7 міс у групі BR (відносний ризик — BR — 0,42; 95% ДІ 0,24-0,75; $p=0,0023$), тобто ЗВ збільшилася у 2 рази при використанні схеми Pola-BR. ВБП при призначенні

Pola-BR за оцінкою незалежного комітету (INV) була у 3 рази вищою порівняно з такою при використанні BR та складала 7,6 проти 2,0 міс відповідно (BR 0,34; 95% ДІ 0,20-0,57; $p<0,0001$). За даними ПЕТ-КТ повна відповідь при застосуванні Pola-BR складала 40,0%, а при прийомі BR — 17,5%, середня тривалість відповіді у групі Pola-BR становила 10,3 проти 4,0 міс у групі BR (L.H. Sehn et al., 2019).

Раніше використання Pola-BR рекомендувалося у 3-й лінії терапії ДВКЛ, однак у січні 2021 р. NCCN розширила показання до застосування цієї схеми, додавши її в 2-гу лінію терапії. Такі зміни пов'язані з тим, що у дослідженні L.H. Sehn (2018) було продемонстровано вищу частоту повної відповіді за даними ПЕТ-КТ при використанні Pola-BR у 2-й, ніж у 3-й лінії терапії р/рДВКЛ порівняно з BR. Так, повної відповіді у 2-й лінії терапії було досягнуто у 64% пацієнтів з р/р ДВКЛ, яких лікували за схемою Pola-BR, та 8% пацієнтів, котрі отримували BR, що удвічі перевищило результати 3-ї лінії терапії. Медіани ЗВ у 2-й лінії не було досягнуто при застосуванні Pola-BR, а у групі BR цей показник дорівнював 5,9 міс. Це дає надію пацієнтам і лікарям на досягнення безрецидивної виживаності при ДВКЛ (рис. 3).

Крім того, ефективність Pola-BR була продемонстрована при всіх підтипах ДВКЛ, особливо високого ризику (ABC чи експресія MYC та BCL2 та/або BCL6 — double-expressor). При аналізі профілю токсичності комбінації Pola-BR було встановлено дещо вищу частоту нейтропенії, тромбоцитопенії та периферичної нейропатії, однак ці побічні реакції були контрольованими.

На основі результатів дослідження GO29365 полатузумабу ведотин при р/рДВКЛ отримав статус «прорив у терапії» від Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США та «препарат пріоритетної терапії» (Priority medicine, PRIME) від Європейського агентства з лікарських засобів.

З метою підвищення ефективності лікування пацієнтів з р/рДВКЛ сьогодні активно проводяться дослідження щодо вивчення комбінацій Pola+R-GemOx (гемцитабін + оксалиплатин + ритуксимаб) та Pola+R-ICE, біспецифічних моноклональних антитіл, нових моноклональних антитіл, CAR-T-клітинної терапії та малих молекул. Отже, численні дослідження у напрямі покращення терапії 1-ї лінії при р/рДВКЛ, можливо, з часом зумовлять зміну її стандартів та підвищення ефективності лікування таких хворих.

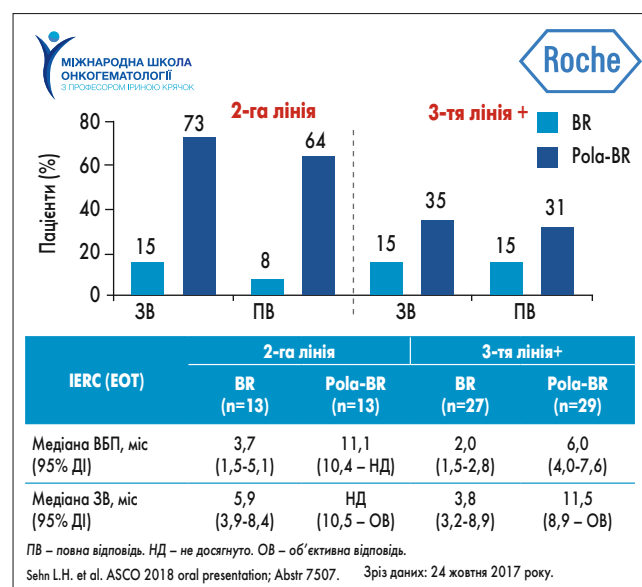


Рис. 3. Перевага схеми Pola-BR у терапії р/рДВКЛ



Професор кафедри гематології та трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), завідувачки відділення гематології Медичного центру імені Ю.П. Спіженка, доктор медичних наук Тетяна Петрівна Перехрестенко присвятила свою доповідь новим трендам ведення пацієнтів з ДВКЛ за даними 16-ї міжнародної конференції з питань злоякісної лімфони (International Conference on Malignant Lymphoma, ICML).

— У рамках сателітного симпозиуму ICML (2021) активно обговорювалася тема персоналізованого підходу у лікуванні ДВКЛ, оскільки найближчими роками будуть доступні різні методи лікування таких пацієнтів.

Сьогодні шлях хворого на ДВКЛ починається від сімейного лікаря, який повинен вчасно направити його до спеціаліста онкогематологічного профілю. Хворому проводиться діагностична біопсія, імуногістохімічне дослідження (за можливості з визначенням групи ризику через виявлення реаранжування генів MYC, BCL2 та BCL6) із подальшим включенням до групи ризику за даними міжнародної прогностичної шкали, від чого залежатиме лікування. Золотим стандартом терапії є R-CHOP, інтенсифікацію дози проводять при виявленні реаранжування генів, а малоінтенсивні режими застосовують при наявності коморбідної патології. Крім того, можна розглядати участь пацієнтів у клінічних дослідженнях. Надалі відповідь на терапію оцінюють шляхом проведення ПЕТ-КТ. При рецидиві чи рефрактерності до терапії 1-ї лінії рекомендованою опцією у молодих пацієнтів є високодозова хіміотерапія з аутоТГСК. Якщо хворий не є кандидатом на аутоТГСК, визначена низка схем, однією з яких є Pola-BR, що сьогодні активно вивчається у багатьох клінічних дослідженнях. Попередні дані дослідження GO29834 свідчать про помітну ефективність полатузумабу ведотин у ритуксимабом і леналідомідом у пацієнтів з р/рДВКЛ (особливо у хворих, які досягли повної відповіді на терапію у кінці індукції) при збереженні її доброї переносимості. Обнадійливі показники відповіді на терапію полатузумабу ведотином з обінутузумабом і венетоклаксом у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною фолікулярною лімфомою були продемонстровані у попередніх результатах дослідження GO29833.

У серії клінічних досліджень також активно вивчаються біспецифічні моноклональні антитіла, які діють на антиген Т-клітин (CD3) та В-клітин (CD-20), що індукує розпад пухлинної клітини. Попередні дані дослідження NP30179 із застосування глופітамабу у пацієнтів з р/рНХЛ свідчать про високу частоту повної відповіді у пацієнтів з тяжкою р/рНХЛ. Обнадійливі дані щодо комбінації мосунетузумабу з полатузумабу ведотином продемонстровані у первинних результатах дослідження GO40516, оскільки 100% пацієнтів з фолікулярною лімфомою та 47,4% хворих з агресивною НХЛ відповіли на терапію. У пацієнтів з р/рДВКЛ також активно вивчають використання епкоритамабу й тафаситамабу з леналідомідом. Крім того, сьогодні великі надії у лікуванні хворих на ДВКЛ науковці покладають на алогенну CAR-T-клітинну терапію.

Представлені у рамках майстер-класу попередні результати клінічних досліджень свідчать про те, що найближчим часом з'являться нові опції у лікуванні ДВКЛ, які можуть змінити сучасні стандарти терапії.

Підготувала **Ірина Неміш**

Матеріал підготовлено за підтримки ТОВ «Рош Україна».

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я. Для демонстрації в рамках семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику.

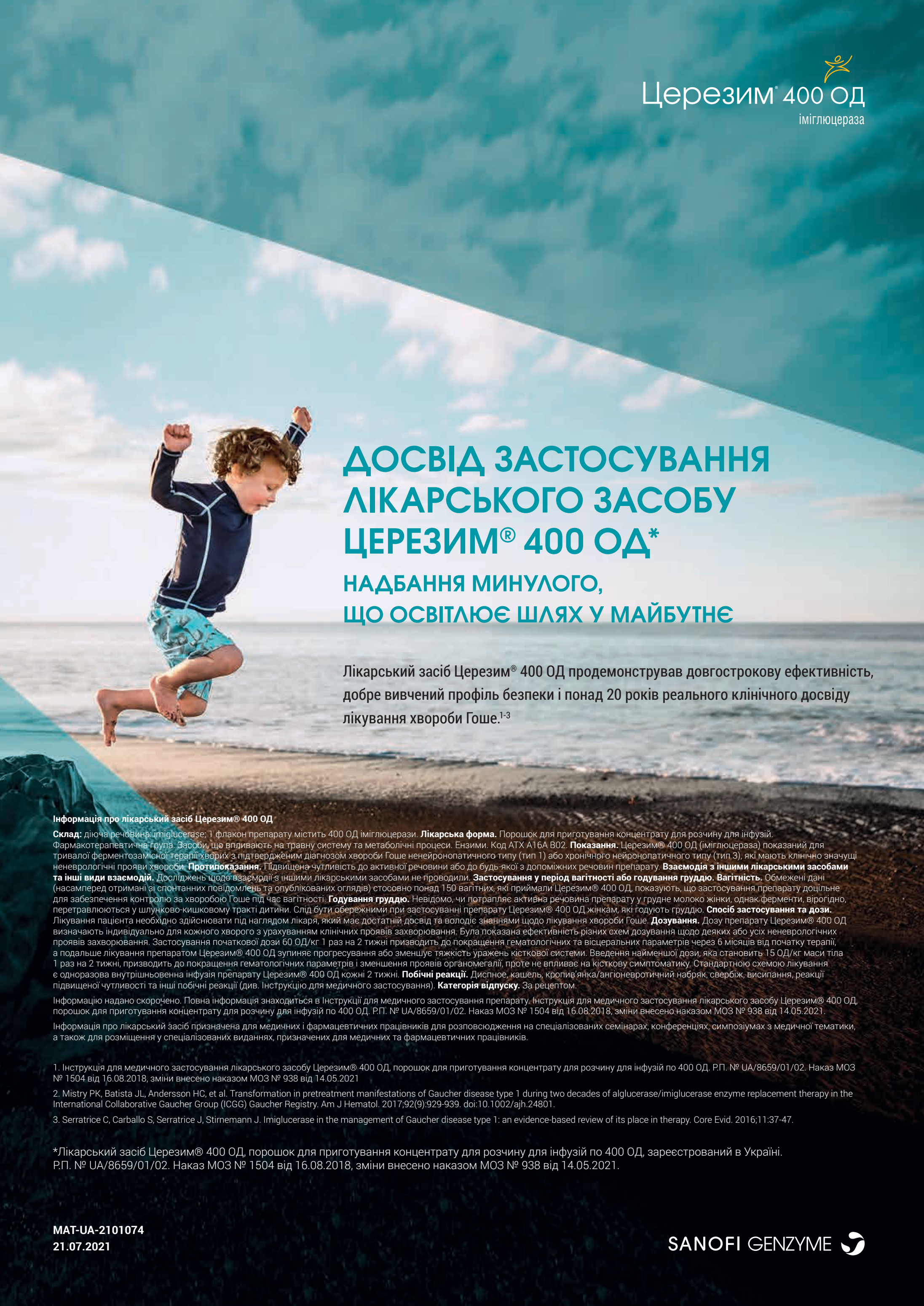
Деякі схеми лікування можуть включати лікарські засоби, застосовані за межами їхніх показань та/або не зареєстровані в Україні.

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

ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 03150, вул. Велика Васильківська, 139. Тел.: +380(44)354-30-40, факс: +380(44)354-30-41. www.roche.ua.

Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на якість препарату ви можете за контактними даними офісу або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com.

M-UA-00000485



ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД* НАДБАННЯ МИНУЛОГО, ЩО ОСВІТЛЮЄ ШЛЯХ У МАЙБУТНЄ

Лікарський засіб Церезим® 400 ОД продемонстрував довгострокову ефективність, добре вивчений профіль безпеки і понад 20 років реального клінічного досвіду лікування хвороби Гоше.¹⁻³

Інформація про лікарський засіб Церезим® 400 ОД

Склад: діюча речовина: imiglucerase; 1 флакон препарату містить 400 ОД іміглюцерази. **Лікарська форма.** Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ензими. Код АТХ А16А В02. **Показання.** Церезим® 400 ОД (іміглюцераза) показаний для тривалої ферментозамісної терапії хворих з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше ненейропатичного типу (тип 1) або хронічного нейропатичного типу (тип 3), які мають клінічно значущі неневрологічні прояви хвороби. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Досліджень щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Обмежені дані (насамперед отримані зі спонтанних повідомлень та опублікованих оглядів) стосовно понад 150 вагітних, які приймали Церезим® 400 ОД, показують, що застосування препарату доцільне для забезпечення контролю за хворобою Гоше під час вагітності. **Годування груддю.** Невідомо, чи потрапляє активна речовина препарату у грудне молоко жінки, однак ферменти, вірогідно, перетравлюються у шлунково-кишковому тракті дитини. Слід бути обережними при застосуванні препарату Церезим® 400 ОД жінкам, які годують груддю. **Спосіб застосування та дози.** Лікування пацієнта необхідно здійснювати під наглядом лікаря, який має достатній досвід та володіє знаннями щодо лікування хвороби Гоше. **Дозування.** Дозу препарату Церезим® 400 ОД визначають індивідуально для кожного хворого з урахуванням клінічних проявів захворювання. Була показана ефективність різних схем дозування щодо деяких або усіх неневрологічних проявів захворювання. Застосування початкової дози 60 ОД/кг 1 раз на 2 тижні призводить до покращення гематологічних та вісцеральних параметрів через 6 місяців від початку терапії, а подальше лікування препаратом Церезим® 400 ОД зупиняє прогресування або зменшує тяжкість уражень кісткової системи. Введення найменшої дози, яка становить 15 ОД/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні, призводить до покращення гематологічних параметрів і зменшення проявів органомегалії, проте не впливає на кісткову симптоматику. Стандартною схемою лікування є одноразова внутрішньовенна інфузія препарату Церезим® 400 ОД кожні 2 тижні. **Побічні реакції.** Диспное, кашель, кропив'янка/ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання, реакції підвищеної чутливості та інші побічні реакції (див. Інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформацію надано скорочено. Повна інформація знаходиться в Інструкції для медичного застосування препарату. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесені наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесені наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021

2. Mistry PK, Batista JL, Andersson HC, et al. Transformation in pretreatment manifestations of Gaucher disease type 1 during two decades of alglucerase/imiglucerase enzyme replacement therapy in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. Am J Hematol. 2017;92(9):929-939. doi:10.1002/ajh.24801.

3. Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid. 2016;11:37-47.

*Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесені наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021.

З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Нелегкий шлях, перспективи, успіхи

у лікуванні лімфом в Україні

З нагоди Всесвітнього дня боротьби з лімфомами

І.А. Крячок, Т.П. Перехрестенко, В.І. Юрчишина та ін.34-35

П'ятнадцята річниця Асоціації допомоги інвалідам

та пацієнтам з хронічними лімфопрліферативними захворюваннями – досягнення та співпраця

В.І. Юрчишина, І.А. Крячок, Н.В. Довганич та ін.48-49

ОНКОЛОГІЯ

Лікар-онколог про труднощі й особливості діагностики

онкологічних захворювань

К.В. Копчак 19

Передопераційне та післяопераційне

лікування раку шлунка

О.Ю. Добржанський, Ю.М. Кондрацький, Р.І. Фридель та ін. 22

Персоналізована онкологія:

переваги та невирішені питання

О.О. Ковальов24-25

Оцінювання та лікування побічних явищ,

зумовлених застосуванням комбінації

інгібіторів BRAF і MEK27-28

Подільські дні онкології:

сучасні аспекти діагностики та лікування

злоякісних пухлин шкіри, легень, грудної залози у світі

В.О. Зуб, В.О. Незамай, М.Ф. Анікусько та ін.38-39

Передракові ураження, рак

і спадкові синдроми раку шлунка44-45

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям,

у жінок у перименопаузі з поширеним HR+/HER2- PM3:

результати лікування рибосиклібом у поєднанні

з ендокринною терапією

Дані рандомізованого клінічного дослідження

III фази MONALEESA-7

N. Harbeck, F. Franke, R. Villanueva-Vazquez et al. 51

Світові стандарти керування болем,

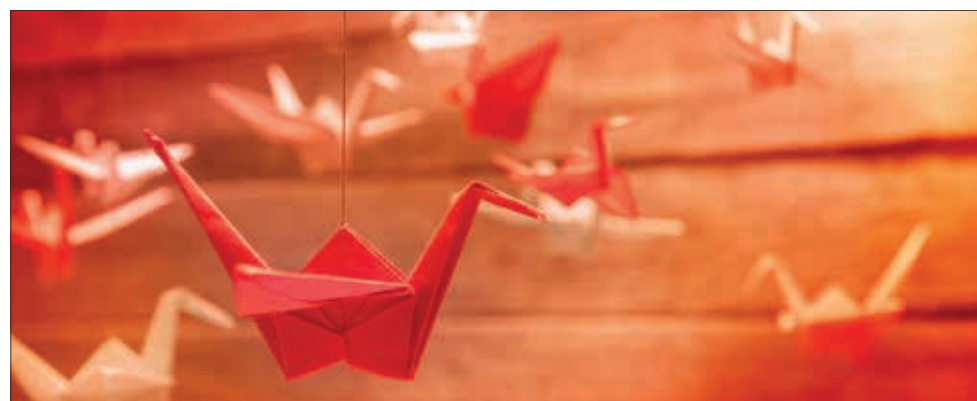
пов'язаним із раком52-53

Реальна ефективність бригаитнібу у пацієнтів з ALK+ метастатичним

недрібноклітинним раком легені,

які раніше вже отримували лікування

Результати дослідження UVEA-Brig55-56



ПРАГНЕМО
ПОДОЛАТИ
РАК РАЗОМ



ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11
тел.: (044) 390 0909, www.takeda.ua
UA/ADC/0418/0021(1)



Нобелівська премія з медицини за 2021: Відкриття здатності сприймати навколишній світ на дотик на молекулярному рівні

У 2021 р. Нобелівський тиждень проходив із 4 по 11 жовтня. Вручення премій відбувалося дистанційно та транслювалося на сайті Нобелівського комітету.

Одними з перших було оголошено лауреатів премії в галузі медицини за дослідження рецепторів температури та дотику. Ними стали Девід Джуліус – фізіолог, професор Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (США), відомий дослідник ноцицепції, та Ардем Патапутян – біофізик, який відкрив іонні канали, що відповідають за механорецепцію. Ці науковці з'ясували, яким саме чином температура або дотик перетворюються на відчуття на молекулярному рівні.

Девід Джуліус зауважив, що гостра їжа викликає в організмі таку ж саму реакцію, як і гаряча, та припустив, що алкалоїд капсаїцин активує певний специфічний фрагмент ДНК – той самий, що і висока температура. Переглянувши тисячі варіантів, він нарешті виявив відповідальний за цю реакцію білок, який отримав назву TRPV1, а потім другий – TRPV2, що реагує на підвищену температуру.

Білок, відповідальний за відчуття холоду, обидва лауреати відкрили майже одночасно, у 2002 р. А ось протеїн, що забезпечує відчуття фізичного дотику, Ардем Патапутян виявив не одразу: він склав список із 72 генів – потенційних кандидатів на роль рецептора дотику – та почав відключати їх один за одним, перевіряючи, чи не зникло відчуття дотику. Потрібний ген виявився останнім, 72-м. Таким чином вчені з'ясували, як саме сомато-сенсорна система дозволяє нам відчувати не тільки температуру та дотик, а й біль і навіть рух власного тіла.

Не дивно, що у рішенні Нобелівського комітету сказано: наукові роботи цих лауреатів «розкрили одну з таємниць природи, на молекулярному рівні пояснивши нашу здатність сприймати та інтерпретувати як навколишній світ, так і власні внутрішні відчуття».

Надалі відкриття Д. Джуліуса та А. Патапутяна може застосовуватися у різних сферах – від медицини до віртуальної реальності і робототехніки.



За матеріалами <https://www.bbc.com/ukrainian/news-58787307>,
<https://www.bbc.com/ukrainian/news-58795276>.

Ефективність лікування пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу іміглюцеразою: 20-річний досвід

Хвороба Гоше (ХГ) – рідкісне аутосомно-рецесивне вроджене порушення обміну речовин, спричинене недостатньою активністю лізосомальної кислоти β-глюкозидази. Її основний субстрат, глюкозилцерамід, накопичується в лізосомах макрофагів тканин у багатьох органах. Традиційно виділяють три фенотипи ХГ: тип 1 – ненейропатичний, тип 2 – гострий нейропатичний і тип 3 – хронічний нейропатичний. ХГ 1 типу (ХГ1) характеризується відсутністю явних неврологічних ознак і симптомів з раннім початком. Однак при ХГ1 можуть виникати неврологічні захворювання, зокрема периферична нейропатія та хвороба Паркінсона. Прояви ХГ1 багатосистемні та включають спленомегалію, гепатомегалію, анемію, тромбоцитопенію та патологію скелета з болем у кістках і кістковими кризами. Отримана з плаценти кисла β-глюкозидаза людини (алглюцераза), схвалена для лікування ХГ1 у США у 1991 р., була замінена рекомбінантною кислотою β-глюкозидазою (іміглюцеразою), отриманою з клітин яєчників китайського хом'яка, та схвалена в 1994 р. (Ceredase® та Церезим® 400 ОД* відповідно, виробництво корпорації «Джензайм», США).

Створений у 1991 р. Міжнародною групою співпраці з питань хвороби Гоше (ICGG) Реєстр пацієнтів із хворобою Гоше (NCT00358943, спонсорований «Санофі Джензайм») є міжнародною базою даних тривалого спостереження за клінічними, біохімічними і терапевтичними характеристиками пацієнтів із ХГ незалежно від ступеня тяжкості захворювання, статусу лікування або його вибору. Перший аналіз Реєстру пацієнтів із хворобою Гоше ICGG щодо результатів лікування алглюцеразою/іміглюцеразою у 1028 осіб із ХГ1 показав, що покращення гематологічних показників, показників стану внутрішніх органів і кісткової системи відбулися протягом перших 2 років лікування та зберігалися через 5 років лікування. Аналіз даних реєстру за 10 років продемонстрував збереження покращення показників середньої концентрації гемоглобіну, кількості тромбоцитів, об'єму печінки та кісткових кризів у 757 пацієнтів із ХГ1 після лікування алглюцеразою/іміглюцеразою. У хворих, яким не виконували спленектомію, також спостерігалось значне зменшення об'єму селезінки.

У цьому дослідженні вивчали стійкість відповіді на лікування алглюцеразою/іміглюцеразою з боку гематологічних показників, показників стану внутрішніх органів і кісткової системи у пацієнтів із ХГ1, розподілених за статусом спленектомії, протягом 20-річного (±3 роки) лікування. Також ми оцінили вплив ступеня тяжкості захворювання, що спостерігався до лікування, на ці результати.

Методи

Учасники дослідження

Критеріями включення до Реєстру пацієнтів із хворобою Гоше ICGG були діагноз ХГ1, відома дата встановлення діагнозу, наявність/відсутність селезінки та дата спленектомії у разі її проведення, лікування виключно алглюцеразою/іміглюцеразою протягом 17–23 років. Пацієнти, у яких були тимчасові зміни дози або перерви в лікуванні, здебільшого але не виключно пов'язані з нестачею іміглюцерази в 2009–2011 рр., не виключалися, якщо вони не були переведені на лікування велаглюцеразою альфа або міглустатом. Для кожного аналізу результатів наявність даних у періоді між усіма 3 часовими точками дослідження була обов'язковою. Проміжки між часовими точками були такими: 1) базовий проміжок – від 12 місяців до лікування до 1 місяця після початку застосування іміглюцерази; 2) 10-річне вікно – від 8,5 до 11,5 року; 3) 20-річне вікно – від 17 до 23 років. Термін «іміглюцераза» стосується або послідовної терапії алглюцеразою/іміглюцеразою, або лікування тільки іміглюцеразою. Міжнародна непатентована назва «іміглюцераза», спочатку присвоєна препарату Церезим® 400 ОД, нещодавно була прийнята для так званих непорівнюваних біотерапевтичних лікарських засобів (non-comparable biotereapeutic products), біологічна схожість яких із препаратом Церезим® 400 ОД не доведена. Однак географічний розподіл досліджуваної популяції не включає країни, в яких ці препарати були дозволені до медичного застосування.

Оцінка результатів

Вплив лікування на гематологічні показники оцінювали за концентрацією гемоглобіну (г/дл), кількістю тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$), наявністю анемії та тромбоцитопенії.

Оцінка впливу лікування на вісцеральні показники відбувалася за об'ємом печінки та селезінки, визначеними за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) або комп'ютерної томографії (КТ) та представленими як кратні нормальному об'єму (MN).

Виявлення впливу лікування на кісткову систему в цьому дослідженні обмежувалося такими показниками, як біль у кістках і кісткові кризи. Біль у кістках оцінюється за допомогою питання: «Чи був у пацієнта біль у кістках протягом останнього місяця?» Кістковий криз описується як «біль із гострим початком, який потребує знерухомлення ураженої ділянки і прийому наркотичних засобів для полегшення болю та може супроводжуватися одним або декількома з таких станів: періостит, підвищення кількості лейкоцитів, лихоманка протягом понад 3 днів» від останньої оцінки.

Результати

Із 6448 пацієнтів у реєстрі 5569 пацієнтам встановлено діагноз ХГ1, із них 4277 отримали первинне лікування ХГ1; 1743 особи лікувалися тільки іміглюцеразою протягом ≥ 17 років; у 475 із цих пацієнтів були наявні дані за всіма 3 часовими точками для 1 клінічного показника та більше,

вони становили когорту первинного аналізу. Більшості (65%) пацієнтів спленектомію не проводили. Пацієнти, які перенесли спленектомію, зазвичай були старші на момент початку лікування, а проміжок часу між встановленням діагнозу та першою інфузією був більшим порівняно з таким у пацієнтів без спленектомії. Тільки 10 зі 165 проведених

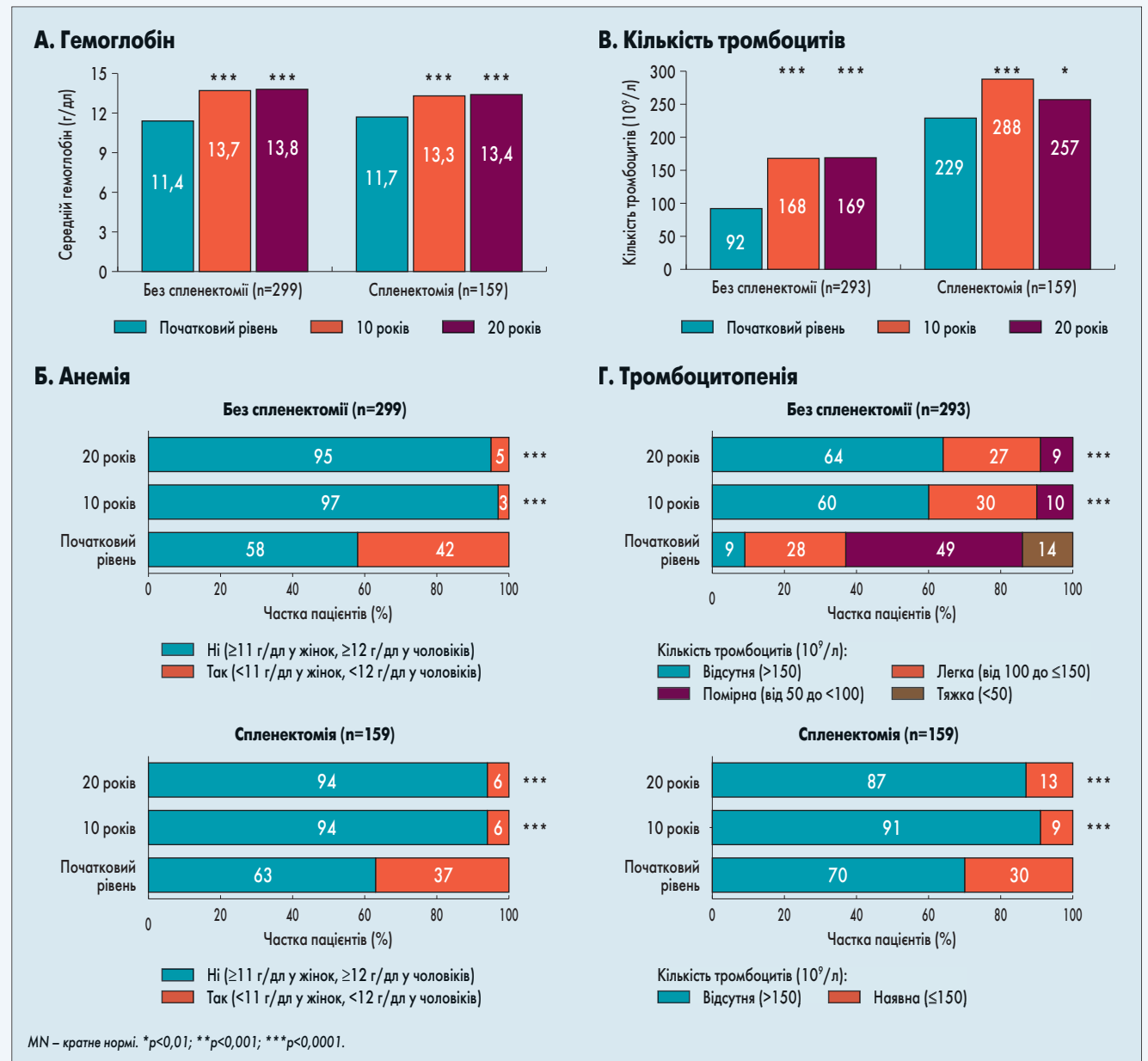


Рис. 1. Результати лікування іміглюцеразою, гематологічні показники: А – середня концентрація гемоглобіну (г/дл) на початковому етапі, через 10 років спостереження (±1,5 року) та 20 років спостереження (±3,0 року) з розбивкою на групи за наявністю/відсутністю селезінки. Б – частка пацієнтів з анемією та без неї, поділених на групи за наявністю/відсутністю селезінки. Жінки з концентрацією гемоглобіну менше 11 г/дл і чоловіки з концентрацією гемоглобіну менше 12 г/дл були класифіковані як такі, що мали анемію. В – середня кількість тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$) на початковому етапі, через 10 і 20 років спостереження у пацієнтів, поділених на групи за наявністю/відсутністю селезінки. Г – частка пацієнтів із тромбоцитопенією та без неї, поділених на групи за наявністю/відсутністю селезінки. За допомогою знакового рангового критерію Вілкоксона порівнювали показники тромбоцитопенії через 10 і 20 років спостереження з початковими у групі пацієнтів з інтактною селезінкою та за допомогою критерію Мак-Немара – в осіб, які перенесли спленектомію

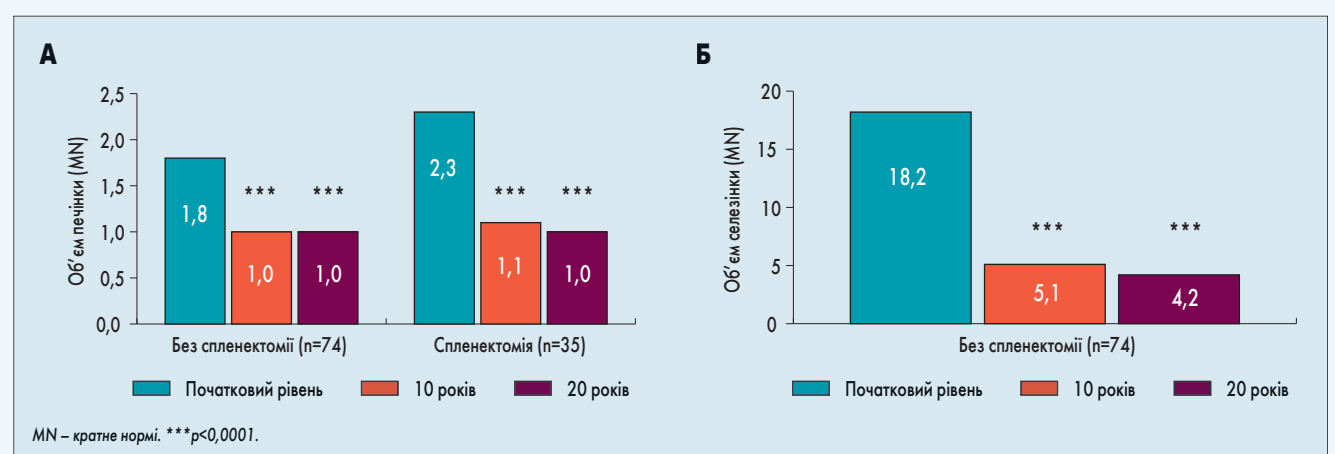


Рис. 2. Результати лікування іміглюцеразою, вісцеральні показники: А – середній об'єм печінки (кратність нормі) на початковому етапі, через 10 і 20 років з розбивкою за статусом спленектомії. Б – середній об'єм селезінки (кратність нормі) у пацієнтів без спленектомії

*Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021.

спленектомії сталися під час або після початку лікування іміглюцеразою. Пацієнти були в основному зі США (~45%), Ізраїлю (~16%) і країн Західної Європи (Велика Британія, Німеччина, Нідерланди, Франція, Бельгія, Швеція та Італія (~25%)).

Результати лікування з боку показників крові

У пацієнтів без спленектомії спостерігалось поліпшення всіх гематологічних показників як при 10-річному, так і при 20-річному спостереженні порівняно з початковим рівнем. Показники концентрації гемоглобіну значно покращилися ($p < 0,0001$ для обох порівнянь з початковим рівнем; рис. 1А). На початку у 126 хворих, яким не проводили спленектомію, була анемія. Тільки у 10 пацієнтів протягом 10 років і 14 пацієнтів протягом 20 років була анемія ($p < 0,0001$ для обох порівнянь з початковим рівнем; рис. 1Б). Середня кількість тромбоцитів на початку в пацієнтів без спленектомії була нижчою за норму та істотно збільшилася ($p < 0,0001$) – до нормального рівня – як при 10-річному, так і 20-річному спостереженні (рис. 1В). У пацієнтів без спленектомії спостерігалось істотне зменшення ($p < 0,0001$) тромбоцитопенії під час 10- і 20-річного спостереження порівняно з початковим рівнем (рис. 1Г). У більшості пацієнтів з інтактною селезінкою на початковому етапі була тромбоцитопенія. Через 10 і 20 років частка пацієнтів без спленектомії, у яких виявлена тромбоцитопенія, значно зменшилася ($p < 0,0001$). У більшості пацієнтів з тромбоцитопенією при подальшому спостереженні фіксували легкий ступінь тромбоцитопенії через 10 і 20 років.

У пацієнтів, які перенесли спленектомію, гематологічні показники також покращилися. Концентрація гемоглобіну значно збільшилася ($p < 0,0001$ для обох порівнянь з початковим рівнем; рис. 1А). На початковому етапі у 58 пацієнтів, які перенесли спленектомію, була анемія (рис. 1Б). Через 10 і 20 років виявлено значне поліпшення порівняно з початковим рівнем ($p < 0,0001$). Середня кількість тромбоцитів на початковому етапі в групі пацієнтів після спленектомії вже була в межах норми та залишалася нормальною як при 10-річному, так і при 20-річному спостереженні (рис. 1В). У 47 осіб, які перенесли спленектомію, спостерігалася тромбоцитопенія на початковому етапі, їх кількість зменшилася порівняно з початковою при 10-річному та 20-річному спостереженні ($n=15$ і $n=21$ відповідно; $p < 0,0001$; рис. 1Г).

Результати лікування за показниками стану внутрішніх органів

Як у пацієнтів без спленектомії, так і в пацієнтів, яким було проведено спленектомію, середній об'єм печінки був значно меншим ($p < 0,0001$) порівняно з початковим як протягом 10-річного, так і 20-річного спостереження (рис. 2А). У пацієнтів без спленектомії середній об'єм селезінки також був значно меншим ($p < 0,0001$) порівняно з початковим як протягом 10-річного, так і 20-річного спостереження (рис. 2Б). Спочатку у більшості пацієнтів без спленектомії та хворих, яким було проведено спленектомію, фіксувалася гепатомегалія помірного або важкого ступеня. При 10- і 20-річному спостереженні у більшості пацієнтів не було гепатомегалії зовсім або вона була легкого ступеня та не виявлено жодного випадку важкої гепатомегалії. Помірний ступінь гепатомегалії через 10 і 20 років відповідно спостерігався у 12,2 і 6,8% хворих без спленектомії та 34,3 і 11,4% осіб після спленектомії. У більшості пацієнтів без спленектомії на початковому етапі виявлена спленектомія помірно важкого (36,5%) і важкого (47,3%) ступеня. При 10- і 20-річному спостереженні у більшості пацієнтів ступінь спленомегалії змінився на відсутність спленомегалії або легкий (62,2 і 67,6% відповідно) та помірний низький (20,3 і 21,6% відповідно); 17,6 і 9,5% мали помірний важкий ступінь, але в жодного хворого не відзначався важкий ступінь спленомегалії через 10 років (через 20 років важкий ступінь спостерігався в 1 (1,4%) пацієнта).

Результати лікування з боку кісткової системи

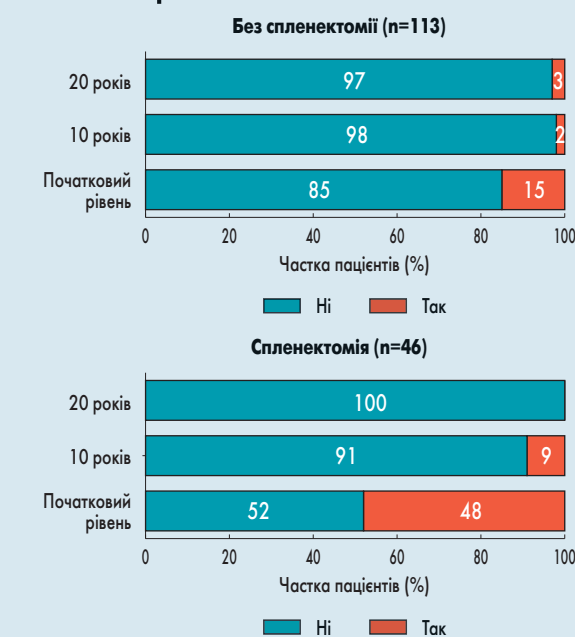
У 17 (15%) пацієнтів без спленектомії в анамнезі до лікування були кісткові кризи. Тільки 2 (1,8%) пацієнти повідомили про кісткові кризи протягом 10-річного спостереження ($p < 0,001$) і 4 (3,5%) – протягом 20-річного спостереження ($p = 0,001$). 56 пацієнтів без спленектомії повідомили про біль у кістках на початковому етапі та 33 пацієнти – через 10 років ($p < 0,001$). Однак через 20 років 49 пацієнтів повідомили про біль у кістках (статистично незначуще).

У 22 (47,8%) пацієнтів після спленектомії в анамнезі на початковому етапі відзначався кістковий криз (рис. 3А). Чотири пацієнти (8,7%) повідомили про кісткові кризи протягом 10-річного спостереження ($p < 0,0001$), а протягом 20-річного спостереження в жодного з хворих не було кісткового кризу ($p < 0,0001$). 41 пацієнт після спленектомії повідомив про біль у кістках на початковому етапі порівняно з 34 пацієнтами через 10 років (НЗ) і 26 пацієнтами через 20 років ($p < 0,01$; рис. 3Б).

Вторинні аналізи підгруп

Ступінь тяжкості захворювання на початковому етапі. У пацієнтів із нетяжким і тяжким ступенем захворювання спостерігалось значне покращення як через 10 років, так і через

А. Кісткові кризи



НЗ – незначущий; * $p < 0,01$; ** $p = 0,001$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Б. Біль у кістках

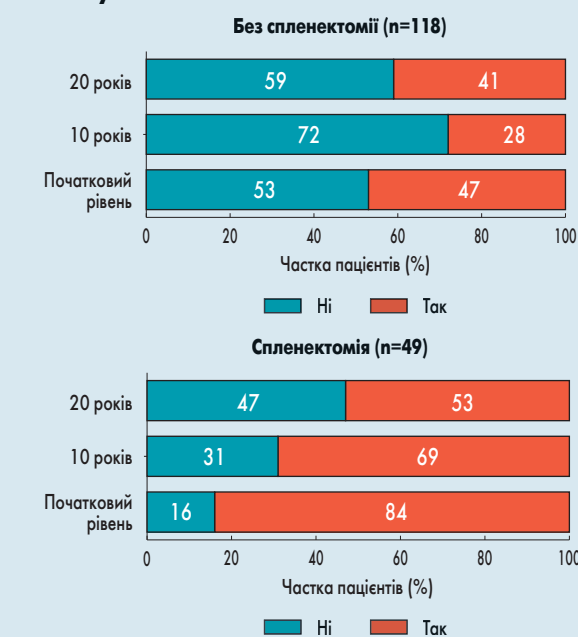
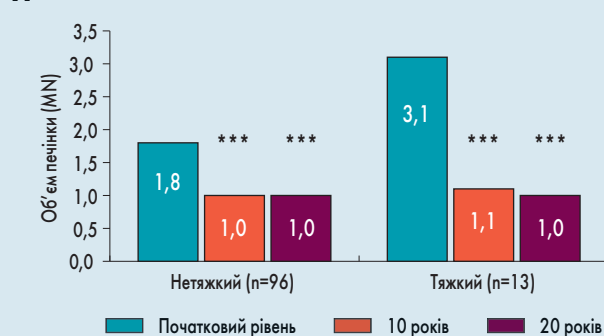


Рис. 3. Результати лікування іміглюцеразою, показники стану кісткової системи: А – частка пацієнтів з кістковими кризами та без них, про які повідомлялося протягом кожного періоду спостереження, з розбивкою на групи за наявністю/відсутністю селезінки. Б – частка пацієнтів із болем у кістках та без нього, розподілених на групи за наявністю/відсутністю селезінки

А



** $p < 0,01$; *** $p = 0,0001$; **** $p < 0,0001$.

Б

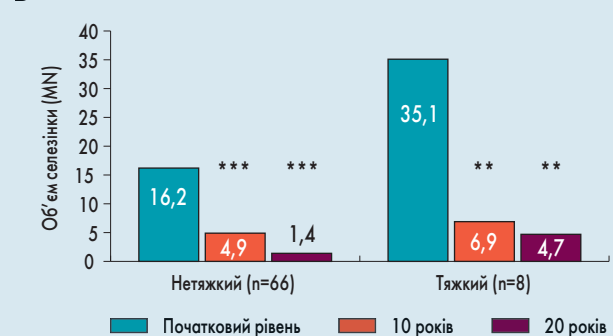


Рис. 4. Результати лікування іміглюцеразою за показниками стану внутрішніх органів для аналізу підгруп за ступенем тяжкості: А – середній об'єм печінки (кратність нормі) на початковому етапі, через 10 і 20 років із розбивкою за наявністю/відсутністю селезінки. Б – середній об'єм селезінки (кратність нормі) у пацієнтів без спленектомії

20 років порівняно з початковим майже за всіма показниками. Рівень гемоглобіну значно підвищився, а анемія значною мірою була усунена в обох часових точках спостереження незалежно від початкового ступеня тяжкості захворювання. В осіб із нетяжким ступенем захворювання середня кількість тромбоцитів була нижчою за норму на початковому етапі та значно збільшилася в обох часових точках спостереження. У пацієнтів із тяжким ступенем захворювання кількість тромбоцитів при 10- та 20-річному спостереженні істотно не відрізнялася від початкової. У зв'язку з тим, що оцінювались як пацієнти без, так і після спленектомії, середня кількість тромбоцитів на початку для цієї групи перебувала в межах норми, хоча медіана була меншою (приблизно $118 \times 10^9/\text{л}$). Аналогічним чином більша кількість пацієнтів із нетяжким ступенем захворювання, як після спленектомії, так і без проведення спленектомії, а також в групі важкого ступеня без спленектомії повідомили про зниження частоти та ступеня тяжкості тромбоцитопенії. Група пацієнтів після спленектомії з тяжким ступенем захворювання була невеликою; у жодного з 6 пацієнтів не було тромбоцитопенії на початковому етапі або через 10 років спостереження.

Результати лікування з боку показників стану внутрішніх органів були аналогічними загальним аналізом та демонстрували значне покращення порівняно з початковим рівнем при 10- та 20-річному спостереженні серед пацієнтів обох груп цього ступеня тяжкості (рис. 4). Об'єм селезінки та печінки в обох групах значно зменшилися порівняно з початковим і до аналогічних рівнів в обох часових точках спостереження. Результати щодо кісткових кризів для обох груп є аналогічними, зафіксоване значне покращення порівняно з початковим рівнем в обох часових точках. Кісткові кризи були частішими на початковому етапі в пацієнтів із тяжким ступенем ХГ (як і очікувалося з визначення), ніж із нетяжким, але незначна кількість пацієнтів із тяжким ступенем захворювання повідомляла про кісткові кризи через 10 і 20 років спостереження, що також спостерігалось у хворих із нетяжким ступенем. Частка пацієнтів із нетяжким ступенем захворювання, у яких виникав біль у кістках, значно знизилася через 10 років спостереження, але зменшення болю в кістках через 20 років порівняно з початковим не було істотним. У пацієнтів із тяжким ступенем захворювання на початку дуже часто фіксували біль у кістках

(92,3%), але частота його виникнення була значно меншою при 10- і 20-річному спостереженні, а більшість пацієнтів ($n=8$; 61,5%) не повідомляли про біль у кістках в обох часових точках.

Дозування

На початку лікування доза іміглюцерази становила від 6,6 до 120,0 ОД/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні. (Для пацієнтів, яким проводили інфузії з іншими інтервалами, ніж 1 раз на 2 тижні, дозу перераховували на еквівалентну дозі 1 раз на 2 тижні.) Середня доза за умови введення 1 раз на 2 тижні становила 39,9 (20,90) ОД/кг для пацієнтів без спленектомії та 41,4 (19,95) ОД/кг – після спленектомії. Зміни дози з плином часу зазвичай відображали двосторонньо спрямований рух до середньої дози (від 15 до 60 ОД/кг). Порівняно з початковим рівнем частка пацієнтів, які отримували дозу в діапазоні від >15 до ≤ 45 ОД/кг, в 20-річній часовій точці збільшилася, тоді як хворих, котрі отримували препарат в діапазоні найнижчих (≤ 15 ОД/кг) і вищих доз (>45 ОД/кг), зменшилася. У цей аналіз були включені тільки пацієнти, які мали дані щодо дозувань у всіх 3 часових точках.

Обговорення

Клінічно значуща відповідь на інфузії іміглюцерази протягом 2-5 років лікування зберігалася через 10 і 20 років майже для всіх оцінюваних клінічних показників як у пацієнтів без спленектомії, так і в осіб, які перенесли спленектомію, незалежно від ступеня тяжкості захворювання до лікування. У пацієнтів із відхиленнями від норми гематологічних показників і результатів обстеження внутрішніх органів на початковому етапі ці результати значно поліпшилися в обох періодах спостереження. У більшості пацієнтів, які перенесли спленектомію, концентрація гемоглобіну та кількість тромбоцитів були в межах норми до лікування іміглюцеразою, як і очікувалося. Середня концентрація гемоглобіну та кількість тромбоцитів з часом збільшувалися в межах норми. Оскільки ХГ1-асоційована анемія майже завжди швидко коригується після початку ферментозамісної терапії (ФЗТ), рецидив анемії після безперервного тривалого лікування, швидше за все, пов'язаний з іншою етіологією, ніж прогресуюча ХГ. Можливі причини включають

Продовження на стор. 12.

Ефективність лікування пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу іміглюцеразою: 20-річний досвід

Продовження. Початок на стор. 10.

крововтрату, дефіцит поживних речовин, мієлодисплазію, мієлому або інші гематологічні злоякісні новоутворення. Отже, анемія, виявлена через 10 або 20 років у наших пацієнтів, імовірно, не свідчить про неефективність лікування іміглюцеразою. У деяких пацієнтів тромбоцитопенія може зберігатися протягом декількох років застосування іміглюцерази. Однак кількість тромбоцитів зрештою нормалізується в більшості пролікованих пацієнтів, що підтверджено в цьому дослідженні. Тромбоцитопенія, яка не зникла або виникла на тлі лікування, може вказувати на наявність супутнього захворювання, зокрема імунної тромбоцитопенії, хронічного захворювання печінки з гепатомегалією або без неї чи гемобластозів.

При тривалому лікуванні іміглюцеразою гепатомегалія практично відсутня. Однак нормальний об'єм печінки не виключає основних захворювань печінки, особливо тих, які безпосередньо не пов'язані з неконтрольованою ХГ1, зокрема хронічного гепатиту та гепатоцелюлярної карциноми. З часу впровадження ФЗТ фіброз печінки, цироз і портальна гіпертензія, пов'язані з самою ХГ, є незвичними для пацієнтів, які отримують тривале лікування, хоча після спленектомії ризик збільшується. Стійка виражена гіперфритинемія, незважаючи на належну тривалу терапію, вказує на необхідність обстеження на гемохроматоз.

У багатьох пацієнтів зберігався легкий ступінь спленомегалії (від 3 до ≤ 5 MN). Невідомо, чи має це спостереження клінічне значення. Проте вважається, що навіть пацієнти зі стійкою спленомегалією легкого ступеня досягли основних терапевтичних цілей лікування. Однак це спостереження не обов'язково є однозначним маркером терапевтичного успіху, тому що цільовий показник об'єму селезінки ≤ 8 MN був отриманий тільки на основі консенсусу експертів, щоби слугувати вказівкою на ранню ефективність ФЗТ, і не є предиктором довгострокових результатів. Альтернативними поясненнями триваючої спленомегалії, які слід враховувати, є наявність вузликів селезінки, фіброзу селезінки, хронічних супутніх захворювань, пов'язаних зі збільшенням селезінки, або, можливо, лімфоми чи інших злоякісних новоутворень. У багатьох пацієнтів із ХГ1, які лікувалися не менше 17 років, лікування починалося на пізніх етапах захворювання, після незворотного впливу захворювання, наприклад утворення вузликів у селезінці або фіброзу.

Як повсюдно можна знайти в літературі щодо ХГ, в реєстрі зафіксовано показники послідовних визначень об'єму печінки та селезінки, що розраховуються в місцевих дослідницьких центрах на основі МРТ або КТ зображень. Результати виражаються як кратні нормальному об'єму, що ґрунтується на процентному співвідношенні до маси тіла (у нормі печінка становить 2,5%, селезінка 0,2%).

Спостережуване стабільне зменшення об'єму селезінки через 10 і 20 років порівняно з початковим може фактично відображати збільшення абсолютного об'єму селезінки в цих пацієнтів через фактори, пов'язані зі збільшенням маси тіла, а не із ХГ. Щоб дослідити питання зміни об'єму селезінки без спотворюючого впливу збільшення маси тіла, ми розглянули групу пацієнтів, у яких вагова категорія залишалася відносно незмінною протягом 10–20 років. Ми продемонстрували, що у цих пацієнтів об'єм селезінки, розрахований як MN, залишався стабільним і був постійно нижчим за такий до лікування, що підтверджує ефективність ФЗТ у зменшенні об'єму селезінки.

Захворювання кісток є причиною дискомфорту та зниження якості життя в пацієнтів із ХГ. Через дизайн дослідження, який обмежує використовувані дані вікнами, що стосуються вихідного рівня та проміжків часу через 10 і 20 років, ми не змогли ануувати лонгітудну поширеність дуже важливих, але випадкових і рідкісних кісткових ускладнень, зокрема інфаркту, остеонекрозу, остеолізу та переломів. Однак уже відомо, що ці явища продовжують відбуватися непередбачувано навіть після багатьох років ФЗТ і пов'язані зі ступенем тяжкості захворювання до лікування. Оскільки ФЗТ не може повністю запобігти цим потенційно інвалідизуючим явищам, періодичне послідовне спостереження за серйозною патологією кісток має тривати незалежно від статусу лікування та його тривалості. Про наявність чи відсутність кісткових кризів і болю в кістках регулярно повідомляють у реєстр, і, таким чином, вони є одними з результатів лікування з боку кісткової системи, які ми можемо оцінити. Понад 30 років тому, до впровадження ФЗТ, інвалідизуючі кісткові кризи були звичайним явищем, особливо серед молодих пацієнтів після спленектомії. Дані свідчать про те, що з початку застосування ФЗТ при ХГ1 більш рання діагностика та швидкий початок лікування значно знизили поширеність як терапевтичної спленектомії, так і кісткових кризів. У нашому дослідженні чітко продемонстрована ефективність іміглюцерази протягом

20-річного спостереження як засобу для профілактики кісткових кризів навіть у пацієнтів після спленектомії, які мали в анамнезі кризи до лікування.

Оцінка болю в кістках, пов'язаного з ХГ1, була проблемою для клініцистів і пацієнтів, оскільки його визначення не має чіткого формулювання. Локалізований ноцицептивний біль у кістках, пов'язаний із їх відомою патологією, легше оцінити, ніж нейропатичний біль через ураження нервів чи їх компресію або скарги на генералізований біль чи симптоми артрити, які також можуть бути пов'язані з супутніми захворюваннями, зокрема остеоартритом. Ці незрозумілі стани з більшою ймовірністю виникають із віком і можуть приховувати довгострокові переваги ФЗТ щодо болю в кістках при ХГ. Існує додаткова проблема розвитку незворотної патології кісток. Поведінка, спрямована на пошук і отримання лікарського засобу, в деяких областях може становити проблему та може збільшити кількість повідомлень про біль. Крім того, дані щодо болю в кістках не вносяться до реєстру безпосередньо пацієнтом, ступінь тяжкості болю не стандартизовано, використання анагетиків не документується, а дані реєструються з недостатньою частотою для встановлення надійного тренду для хронічного симптому, ступінь тяжкості якого, тим не менш, змінюється. При всіх цих обмеженнях не дивно, що наше дослідження не може надати остаточний висновок щодо впливу іміглюцерази на біль у кістках, пов'язаний з ХГ1, окрім попереднього спостереження, що іміглюцераза, ймовірно, різною мірою сприяє зменшенню болю в деяких пацієнтів.

Як правило, пацієнти стабільно продовжували лікування, хоча протягом 20-річного спостереження все ж відбувалося припинення лікування або зміна дозування. Найбільш помітною була нестача іміглюцерази протягом 2009–2011 рр., яка призвела до переривання лікування або зниження дози на різний час. Клінічні наслідки цих перерв у лікуванні для пацієнтів із ХГ1 були, за деякими винятками, мінімальними або і зовсім відсутніми. Частково ґрунтуючись на цьому досвіді, при вивченні тренду дозування іміглюцерази в нашій когорті пацієнтів ми вирішили ігнорувати короточасні коливання доз і обмежити аналіз дозами, зазначеними на початку лікування та в 10- і 20-річних точках спостереження. Дози іміглюцерази при застосуванні 1 раз на 2 тижні в більшості пацієнтів варіювали від 15 до 60 ОД/кг. Пацієнти, які спочатку отримували лікування дуже низькими або дуже високими дозами, мали тенденцію наближатися до середньої дози, що становила приблизно 40 ОД/кг 1 раз на 2 тижні. У цьому дослідженні ми вирішили не аналізувати залежності доза — відповідь, оскільки мало ймовірно, що додамо точну та значущу інформацію крім тієї, яка вже існує в літературі: пацієнти непередбачувано неоднорідні з погляду залежності доза — відповідь, а доза має бути індивідуалізована на основі регулярного моніторингу для досягнення максимальної терапевтичної користі при мінімальних реальних витратах. Крім того, інформативним було б обстеження пацієнтів, які перейшли з іміглюцерази на альтернативні варіанти ФЗТ. Однак це виходить за рамки цього дослідження та зарезервовано для майбутнього аналізу з достатньою кількістю пацієнтів, які здійснили такий перехід, щоб аналіз мав значущість. Кількість осіб у Реєстрі пацієнтів із хворобою Гоше ICGG, які були переведені на альтернативний варіант ФЗТ і продовжують вводити дані в реєстр, дуже незначна.

Дослідження змін зросту, маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів із ХГ1 були зосереджені на 2 основних питаннях: вплив ФЗТ на динаміку росту в дітей із симптомною формою ХГ1 і збільшення маси тіла, пов'язане із ФЗТ, у дорослих пацієнтів. Стосовно першого існує однаковість на користь збільшення швидкості росту у дітей після початку ФЗТ. Аналіз 15 досліджень показує, що майже 50% дітей із ХГ1, які не отримують лікування, відстають від своїх здорових однолітків. У десяти з цих досліджень повідомляється, що приблизно у 75% таких дітей покращився процентиль або z-показник зросту після початку інфузій алглюцерази/іміглюцерази. Однак час подальшого спостереження був коротким у всіх дослідженнях, крім двох, результати яких засвідчили, що після 8 і 15 років лікування більшість пролікованих пацієнтів досягли зросту, аналогічного такому в нормальній популяції. Наші дані показують, що пацієнти, які почали лікування іміглюцеразою в дитинстві, досягли нормального зросту в середньому через 20 років спостереження, що підтверджує результати попередніх досліджень. Дані щодо росту узгоджуються з гіпотезою про те, що у більшості пацієнтів із ХГ1, які отримують лікування, навіть із затримками у віхах росту, у підсумку зріст нормалізується після статевого дозрівання. Проте значення затримки росту в дітей не слід применшувати, оскільки вона може мати серйозні соціальні та психологічні наслідки з тривалим ефектом.

Стосовно збільшення маси тіла в дорослих пацієнтів із ХГ1, які отримували лікування, є докази того, що маса тіла збільшується після початку ФЗТ. Langeveld та співавт. повідомили, що в перехресному дослідженні голландські пацієнти з ХГ1, які не отримували лікування, рідше мали надлишкову масу тіла, ніж населення в цілому, та мали нижчий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу. Крім того, вони показали, що в середньому після 11 років ФЗТ іміглюцеразою 56% з 35 пацієнтів, які отримали лікування (віковий діапазон 18–75 років), мали надлишкову масу тіла та не відрізнялися від загальної популяції з погляду ризику розвитку цукрового діабету. Ми підтверджуємо, що при лікуванні іміглюцеразою в пацієнтів збільшується маса тіла протягом тривалого часу. ІМТ пацієнтів, які почали лікування до досягнення зрілості, у нашому дослідженні перебував у межах норми в більшості пацієнток через 20 років спостереження, але був вищим за норму приблизно в половині осіб чоловічої статі. У цьому дослідженні частка дорослих пацієнтів із ХГ1, які мали надлишкову масу тіла або ожиріння, була зівставна з такою серед представників європеїдної раси нелатиноамериканського походження в США (60% чоловіків і 50% жінок). Порівняння з населенням США є найбільш відповідним, оскільки США були єдиною країною з найбільшою кількістю пацієнтів — 44,8% вибірки. Ми не можемо остаточно визначити, що збільшення маси тіла частково не пов'язане з ФЗТ; однак розподіл ІМТ у нашому дослідженні істотно не відрізняється від такого в загальній популяції. Збільшення маси тіла в пацієнтів із ХГ, які починають ФЗТ, зумовлене прямим впливом лікування та є наслідком прийняття ними поширеного в суспільстві нездорового способу життя.

Крім застережень, зазначених вище, у цього дослідження є додаткові обмеження, спільні для обсерваційних досліджень на основі даних реєстру. Дані, зібрані в реєстрі, не містять інформацію, пов'язану з проявами ХГ, яка могла б прояснити питання, що залишилися без відповіді (наприклад, супутнє захворювання, яке може спричинити анемію/тромбоцитопенію, інформація про вузли в селезінці і т.д.). Хоча протокол реєстру включає рекомендований графік оцінок, розроблений експертами із захворювання, повнота наборів даних залежить від найкращої оцінки лікуючих лікарів, від готовності пацієнта дотримуватися рекомендованого графіка оцінок та протоколу дослідження. Центри й пацієнти, які беруть участь у реєстрі, не обов'язково можуть бути репрезентативними для всієї популяції пацієнтів із ХГ. Вибування пацієнтів і відсутні дані, як правило, з часом накопичуються та не можуть бути випадковими. Для включення пацієнта мають пройти не менше 17 років після початку лікування та зафіксувати дані за всіма 3 часовими точками принаймні для одного результату. Хоча аналіз початкових характеристик численних пацієнтів з реєстру, які відповідали всім вимогам включення в дослідження, крім даних трьох часових точок, передбачає, що наша вибірка дослідження є репрезентативною, такий *ретроспективний* аналіз може бути не безумовним.

Висновки

Іміглюцераза при ХГ1 проявляє стійку ефективність у корекції симптоматики з боку гематологічних і вісцеральних показників та деяких проявів з боку кісткової системи при тривалості лікування 20 (± 3) років. Ці результати є надійними для усіх підгруп пацієнтів незалежно від початкового ступеня тяжкості захворювання. Це дослідження значно розширило досвід з лікування пацієнтів іміглюцеразою за межі попередніх звітів за 2–5 і 10 років. За даними інших досліджень, дуже незначна кількість операцій спленектомії була виконана під час або після початку лікування іміглюцеразою, що знизило ймовірність постспленектомічних ускладнень (наприклад, кровотечі, сепсису, портальної та легеневої гіпертензії), які були основними причинами захворюваності та смертності пацієнтів із ХГ1 до впровадження ФЗТ.

За кожним із результатів у деяких пацієнтів зберігалися прояви захворювання, пов'язані з ХГ, незважаючи на тривале лікування іміглюцеразою. Чи пов'язано це зі стійкими проявами ХГ, що розвинулися незважаючи на лікування, пізнішим початком лікування чи з іншими причинами, у рамках даного дослідження визначити неможливо. У нашому обговоренні таких пацієнтів ми наголошуємо на необхідності враховувати інші причини цих симптомів, а не припускати, що вони завжди пов'язані із ХГ.

Зрештою, початковою проблемою було дотримання пацієнтом принаймні протягом декількох років схеми інвазивної внутрішньовенної інфузійної терапії, яка зазвичай призначається 1 раз на 2 тижні. Заслуговує на увагу той факт, що багато хворих постійно отримують цей вид лікування упродовж понад двох десятиліть. Гнучкі варіанти лікування, зокрема інфузії в домашніх умовах, безсумнівно, сприяють комфорту пацієнтів, тому їх слід регулярно пропонувати там, де це можливо, доти, доки ФЗТ залишається актуальним варіантом лікування ХГ1.

Реферативний переклад за Weinreb N.J. et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021; 132: 100–111.



Імунофенотипування методом проточної цитометрії у діагностиці множинної мієломи

У рамках міжнародної школи онкогематології з професором Іриноєю Крячок 1 липня відбувся майстер-клас, присвячений важливим питанням діагностики та 2-ї лінії лікування множинної мієломи. Серед експертів заходу була провідний фахівець з імунодіагностики онкогематологічних захворювань Медичної лабораторії «Діла» Валерія Валеріївна Конашенкова. Вона розповіла про роль імунотипування методом проточної цитометрії у діагностиці та моніторингу множинної мієломи.

– Стандартними методами діагностики множинної (плазмоклітинної) мієломи (ММ) є цитологічне дослідження пунктату кісткового мозку та гістологічне дослідження трепанобіоптату плоскої кістки та/або плазмоцитоми. Її метою є виявлення субстрату хвороби, а саме моноклональних плазматичних клітин. Однак у 2014 р. були сформульовані біомаркери злоякісності ММ, так звані критерії SLiM CRAB: S (Sixty percents) – 60% моноклональних плазматичних клітин у кістковому мозку; Li – співвідношення легких ланцюгів (Light chains) ≥ 100 (капа) або $\leq 0,01$ (лямбда); M (MRI): зміни на МРТ (> 1 літичного вогнища > 5 мм у діаметрі). У зв'язку з розширенням діагностичних критеріїв ММ, а також появою високоефективних методів лікування, застосування таргетних препаратів з'явилася необхідність у глибшому аналізі структури та властивостей мієломних клітин. Ключовою характеристикою патологічної трансформації є аберантний фенотип моноклональних плазматичних клітин, який можна визначити за допомогою імунофенотипування клітин кісткового мозку методом проточної цитометрії.

Первинна діагностика ММ

Проточна цитометрія входить до переліку рекомендованих Національною онкологічною мережею США (NCCN) методів первинної діагностики ММ.

Наукові та практичні можливості проточної цитометрії:

- можливість виявити та дати чітку характеристику мієломним клітин, навіть якщо субстрат хвороби є мінімальним;
- можливість встановлення аберантного фенотипу та визначення маркерів, що мають прогностичну цінність;
- диференційна діагностика ММ, моноклональних гаммапатій неясного значення (MGUS), лімфом і реактивних станів;
- моніторинг мінімальної залишкової хвороби після проведеної терапії;
- створення нових таргетних препаратів, мішенями яких можуть бути аберантні маркери мієломних клітин.

Під час обстеження пацієнта, у якого запідозрено ММ, перед фенотипуванням необхідно провести морфологічне дослідження. Його метою є не тільки підрахунок кількості плазматичних клітин і характеристика окремих аберантних змін, а й опис плазматичних клітин, які можуть мати значення для проточної цитометрії.

Експерти Європейської мережі з вивчення мієломи (European Myeloma Network, EMN) розробили рекомендації, які стосуються загальних технічних питань лабораторної діагностики ММ. Однак ця інформація також важлива для практикуючих онкогематологів, які ведуть пацієнтів з ММ.

Обстеження пацієнта включає 3 послідовних етапи: преаналітичний, аналітичний і саме дослідження.

Преаналітичний етап

За допомогою проточної цитометрії можна досліджувати аспірат кісткового мозку, кров, тонкоголковий аспірат, однак еталонним матеріалом для дослідження є зразки кісткового мозку. Оскільки об'єктом дослідження є кістковий мозок, об'єм матеріалу має бути невеликим (щоб уникнути ймовірності розведення матеріалу з периферичною кров'ю). У ході дослідження можна використовувати лише один антикоагулянт – ЕДТА. До складу моноклональних антитіл, які застосовуються для виділення плазматичних клітин, входить гепаринз'в'язуючий домен. При застосуванні гепаринових антикоагулянтів відбувається руйнування антитіл, відповідно результати дослідження будуть хибними. Оптимальний час доставки біологічного матеріалу до лабораторії – до 24 годин. Важливо зберігати якісні характеристики біологічного матеріалу (дотримання температурного режиму, уникнення формування згустків, збереження життєздатності клітин вище 85%).

Аналітичний етап

За допомогою методу проточної цитометрії виділяють плазматичні клітини на основі експресії маркерів CD45/SSC, CD138+/CD38+.

Для подальшої детальної характеристики пухлинної популяції клітин використовують адекватно підібрану широку панель моноклональних антитіл. Більшість дослідницьких груп застосовують стандартизовану панель моноклональних антитіл Європейського консорціуму із стандартизації проточної цитометрії EuroFlow.

Дослідження

Нормальні плазматичні клітини можуть мати аберантні фенотипи. Виділяють 4 категорії нормальних плазматичних клітин:

- 1) CD19+/CD59- – класичний варіант (nBMPC);
- 2) CD19-/CD56+ – аберантний варіант (aBMPC);
- 3) CD19-/CD56- – подвійний негативний варіант (dnBMPC);
- 4) CD19+/CD56+ – подвійний позитивний варіант (dpBMPC).

CD19 – це маркер, який у нормі присутній на В-лімфоцитах, однак близько 1/3 плазматичних клітин є CD19-. Зазвичай трансформовані плазматичні клітини є CD19-, однак описані випадки, коли клітини при MM є CD19+ (як правило, такі пацієнти мають гірший прогноз). Раніше вважалося, що CD56 є специфічним маркером MM, однак нещодавно було виявлено, що 6–9% нормальних плазматичних клітин є CD56+.

Маркери абергантного фенотипу при ММ характеризуються гетерогенністю, тому вони мають прогностичне значення при комплексному оцінюванні. Наприклад, експресію маркера CD27 слід оцінювати разом з маркером CD56. У пацієнтів з ММ та CD27- або CD27-/CD56+ спостерігається нижча загальна виживаність, ніж в осіб з іншими комбінаціями маркерів CD27 та CD56 (Н.Л. Салогуб, 2020).

CD117 – це маркер, який у нормі присутній на всіх В-клітинах (від ранніх попередників до зрілих плазматичних клітин). Однак CD117 експресується у близько 50% хворих на ММ та є маркером сприятливого прогнозу.

Таким чином, плазматичні клітини мають нормальний фенотип, і в межах нормального фенотипу допустимі певні відхилення. Пухлинні клітини при ММ мають аберантний фенотип, і в межах аберантного фенотипу також можливі певні відхилення.

Діагноз множинна мієлома встановлюють на основі результатів морфологічного (вміст плазматичних клітин у кістковому мозку не перевищує 10%, наявні морфологічні ознаки атипії) та фенотипічного (є докази аберантного фенотипу та/або клонально трансформованих плазматичних клітин) дослідження. Результати фенотипування також мають прогностичне значення.

Мінімальна залишкова хвороба при ММ

Важливим незалежним маркером виживаності пацієнтів з ММ є мінімальна резидуальна (залишкова) хвороба (MRD). За цим показником також оцінюють відповідь на хіміотерапію та трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин, проводять моніторинг ефективності лікування. У 2011 р. Міжнародна робоча група з мієломи (IMWG) запровадила такі параметри MRD-негативного статусу:

- імунофенотипічна ремісія, яка підтверджується методом проточної цитометрії;
- молекулярна ремісія, яка підтверджується молекулярно-біологічними методами дослідження.

Згідно з клінічними настановами NCCN щодо ведення пацієнтів з ММ, для оцінювання MRD рекомендоване проведення проточної цитометрії NGF (next generation flow) – високо-чутливої проточної цитометрії наступного покоління. Це пов'язано з певними особливостями оцінки MRD. Аберантність фенотипу не можна оцінювати за одним маркером, дослідження має бути комплексним, а з одного зразка біологічного матеріалу необхідно визначити сукупну експресію різних маркерів. Для цього використовують широку панель маркерів. Крім того, щоб отримати достовірні дані, слід підрахувати достатню кількість клітин. Цитометрія NGF дозволяє дотриматися вищеперелічених умов. Панелі EuroFlow™ NGF були розроблені в різних центрах з урахуванням доступності

клонів специфічних антитіл і кон'югантів флуорохромів, літератури, а також досвіду та знань всіх учасників центру. Лабораторний робочий процес повністю стандартизований від підготовки проб до аналізу даних.

Важливою вимогою до лабораторного аналізу MRD є висока чутливість методу, що дозволяє відрізнити позитивний і негативний статус MRD. Для цього користуються показниками LOD (limit of detection) – найменший рівень величини, який надійно відрізняється від «пустої проби», та LOQ (limit of quantification) – найменший рівень величини, що може бути визначений із заявленою точністю. Величини LOD та LOQ вираховують за статистичними таблицями для вимірювання рідкісних популяцій Rumke. Відповідно до вимог сучасних протоколів, які стосуються діагностики MRD при ММ, для виявлення подій потрібно подолати поріг чутливості 0,0001. Щоб подолати цей поріг, необхідно нарахувати 3 млн подій, а для того, щоб отримана величина вважалася достовірною, слід подолати поріг LOQ, для якого потрібно нарахувати 5 млн подій. Якщо обсяг MRD менше ніж LOD, то результат MRD-. Якщо обсяг MRD >LOQ, то результат MRD+. Якщо обсяг MRD знаходиться в діапазоні між LOD та LOQ, то результат MRD не видається.

Визначення MRD у пацієнтів, які отримують таргетну терапію

Даратумумаб — анти-CD38 агент, який застосовується для лікування пацієнтів з ММ. CD38 експресується на клітинах ММ. Даратумумаб індукує клітинну цитотоксичність за допомогою різних імуніопосередкованих механізмів, що призводить до лізису CD38+ клітин. Тому ефективність даратумумабу залежить від рівня експресії CD38.



В.В. Конашенкова

Тривале насичення рецепторів CD38 даратумумабом перешкоджає виявленню мієломи методом проточної цитометрії, оскільки у пацієнтів з рефрактерними до даратумумабу захворюваннями всі стандартні моноклональні діагностичні антитіла до CD38 зв'язуються з епітопами, які перекриваються з сайтом зв'язування даратумумабу. Це може заважати виявленню резидуальних CD38+ клітин протягом кількох місяців після останньої інфузії антитіл, що становить діагностичну проблему, особливо в контексті MRD, коли фенотип має важливе значення. Цю проблему було вирішено шляхом створення нових реагентів із важких ланцюгів імуноглобулінів лам і верблудів (anti-CD38 nano ab, CD38 Rb JK36, CD38 JK36, CD229), що, на відміну від людських і мишачих важких ланцюгів імуноглобулінів, можуть виявити прихований епітоп. Ці антитіла можуть використовуватися у пацієнтів, які отримували терапію даратумумабом.

Таким чином, імунофенотипування методом проточної цитометрії — це важлива діагностична опція у веденні пацієнтів з ММ як на етапі первинного обстеження, так і в процесі терапії для оцінювання ефективності лікування та прогнозу.

Підготувала **Ілона Цюпа**





DILA
МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

Доступна лабораторна діагностика для вирішення клінічних задач у реальній лікарській практиці



Система менеджменту
якості (TQM)



Міжнародні стандарти
ISO 9001; ISO 15189



Міжнародні системи
оцінки якості EQAS і RIQAS
(Великобританія і США)



Актуальні рішення
клінічних задач



Клінічна верифікація
результатів



Термінове повідомлення
про критичні показники



Індивідуальний професійний
консалтинг 0 800 21 96 96,
consult@dila.com.ua

- Автоматизована мікробіологія
- Інноваційні методи, передові технології
- Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMérieux, Beckman Coulter
- Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
- Інформаційно-сервісна служба ДІЛА: 0 800 21 78 87

www.dila.ua

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № 14226004. Акредитована
Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2013) № 50001 від 12.09.2015
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.03.2020 Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012



0920

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ефективність лікування пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу

іміглюцеразою: 20-річний досвід10-12

Таліглюцераза альфа: безпека й ефективність

у 6 клінічних дослідженнях у дорослих

і дітей із хворобою Гоше

A. Zimran, M. Wajnrajch, B. Hernandez et al. 23

Сучасна концепція ведення кровотеч

за наявності чи відсутності розладів системи гемостазу

I.P. Гартовська, P.O. Ткаченко, B.B. Красівська та ін.29-32

D-димер і ковід: коротко про головне

O.B. Кучер42-43

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Майстер-клас до Всесвітнього дня боротьби з лімфомами:

можливості підвищення ефективності терапії при ДВКЛ

I.A. Крячок, Г. Ленц, Л.В. Михальська та ін. 6-7

Імунофенотипування методом проточної цитометрії

у діагностиці множинної мієломи

B.B. Конашенкова 13

Ведення пацієнтів з мієлопроліферативними

неоплазіями: як обрати оптимальну

стратегію лікування?

C.B. Клименко 21

Значення даратумумабу у підтримці якості життя пацієнтів

з множинною мієломою

Л.В. Михальська36-37

Перевага брентуксимабу ведотину

у лікуванні хворих на CD30+ периферичну

T-клітинну лімфому

Результати дослідження ECHELON-2..... 41

Леналідомід і помалідомід у лікуванні пацієнтів

з множинною мієломою

A. Юрчишин46-47

ГЕМАТОЛОГІЯ

Набута гемофілія: основні принципи діагностики

та лікування

O.B. Сташишин.16-17

ОНКОУРОЛОГІЯ

Нове в системному лікуванні поширеного

та метастатичного нирковоклітинного раку

O.E. Стаховський.5

Можливості лікування місцево-поширеного

та метастатичного раку передміхурової залози

та сечового міхура

O.B. Пономарьова 33

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

- Оформити передплату на наші видання Ви можете**
- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28
 - через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
 - в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
 - через регіональні передплатні агентства

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
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України»**, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, 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 1 місяць – 201,19 грн
- на 3 місяці – 601,07 грн
- на 6 місяців – 1196,14 грн
- на 12 місяців – 2387,28 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000
АТ «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 – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 733,90 грн, на півріччя – 369,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 500,16 грн, на півріччя – 252,58 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 – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 739,00 грн, на півріччя – 372,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 501,00 грн, на півріччя – 253,00 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 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 – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 495,88 грн, на півріччя – 250,44 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати
+38(044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com

www.health-ua.com

Архе номери
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

О.В. Стасишин, д. мед. н., провідний науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів

Набута гемофілія: основні принципи діагностики та лікування

Набута гемофілія типу А (НГА) – автоімунна хвороба, яка спричиняється автоантитілами, що порушують функції фактора згортання крові VIII (FVIII) та зменшують його активність у плазмі. Ці антитіла називають циркулюючим антикоагулянтом FVIII, або інгібітором FVIII. Вроджену гемофілію типу А (ВГА) зумовлює мутація в гені FVIII, розташованому на статевій X-хромосомі. На ВГА хворіють лише чоловіки, тоді як НГА уражає і чоловіків, і жінок. Зменшення активності FVIII при прогресуванні НГА призводить до надмірної крововтрати. Зазвичай НГА належить до тяжких геморагічних розладів. Проте приблизно в 20-30% випадків вона починається лише з невеликих кровотеч, які часто не привертають уваги лікаря. Так чи інакше, але якщо в крові виявлено інгібітор FVIII, хворого треба включити до групи ризику розвитку тяжкої кровотечі, яка потенційно загрожує життю.



О.В. Стасишин

Сучасна медицина має ефективні засоби боротьби з НГА. Ці засоби забезпечують контроль кровотечі, ерадикацію інгібітору та зменшення смертності. У 1980-ті рр. розрахункова смертність при НГА сягала 42%, а тепер вона не перевищує 12%.

Патофізіологія НГА

Головною причиною розвитку НГА є порушення в імунній системі, яка починає продукувати антитіла, що нейтралізують коагулянтну активність FVIII. Механізми, що відповідають за «поломку» імунної системи при НГА, повністю не з'ясовані. Через дефіцит або повну відсутність плазматичного FVIII пригнічується утворення тромбіну. У результаті унеможливується формування фібринового тромбу в зоні ураження судинної стінки. Як наслідок – виникають кровотечі або крововиливи.

При НГА автоантитіла переважно належать до класів IgG1 та IgG4. Кінетика взаємодії автоантитіл з FVIII при НГА відрізняється від такої при інгібіторній формі ВГА. Так, у хворих на ВГА алоантитіла повністю нейтралізують плазматичну активність FVIII. Навпаки, при НГА, навіть за дуже високих титрів автоантитіл, можна встановити деяку остаточну активність FVIII у плазмі. Однак це не захищає пацієнтів з НГА від тяжких кровотеч.

Епідеміологія

Щорічна захворюваність на НГА оцінюється приблизно у 1,5:1 000 000. З часом цей показник збільшується: якщо в дітей віком до 16 років він складає близько 0,045 на 1 млн, то в осіб віком понад 85 років – 14,7 на 1 млн. Декілька років тому було опубліковано дані великого багатоцентрового загальноєвропейського онлайн-реєстру EACH2 (European Acquired Hemophilia Registry). Виявилося, що медіана віку на час діагностики НГА дорівнює 73,9 року. У віці від 20 до 40 років НГА частіше виявляють у жінок, ніж у чоловіків. Вища захворюваність на НГА серед молодих жінок тісно пов'язана з вагітністю, зокрема з першими 6-12 міс після пологів. У старших вікових групах НГА дещо частіше діагностували у чоловіків.

Близько половини хворих із визначеними автоантитілами до FVIII не мають супутньої патології. Таку форму НГА називають ідіопатичною. Приблизно у 35-40% випадків НГА асоціюється з автоімунним захворюванням, зловикористанням внутрішніх органів і системи крові, алергічними хворобами або дією лікарських засобів. Ті 10-15% випадків, що залишаються, припадають, як було вказано вище, на молодих жінок, котрі впродовж останніх 12 міс мали пологи.

Клінічні прояви

НГА найчастіше маніфестує раптово тяжкою кровотечею, яка через декілька тижнів може спричинити смерть пацієнта. При НГА, на відміну від ВГА, спонтанні кровотечі в суглоби є вкрай рідкісними. Для НГА типові великі підшкірні гематоми, кровотечі із слизових оболонок (зі шлунково-кишкового та сечостатевого трактів), а також із поверхні рани після хірургічних втручань та екстракції зубів. Варто звернути увагу, що при НГА найбільші труднощі виникають при купіруванні кровотеч із післяопераційних ран. Отже, при НГА треба уникати інвазивних діагностичних/лікувальних втручань. Внутрішньочерепні крововиливи мають драматичний перебіг, і зазвичай їх не вдається своєчасно зупинити. На щастя, у хворих на НГА цей тип кровотеч виникає достатньо рідко. Дуже небезпечні кровотечі з м'язів кінцівок. У цих випадках гематоми формуються в анатомічних ділянках, обмежених фасціями. Як наслідок – ці гематоми можуть компресувати нерви та судини, спричиняючи тим самим незворотні ушкодження.

НГА, асоційована з вагітністю та пологами

НГА – рідкісне ускладнення вагітності та післяпологового періоду. НГА розвивається не частіше ніж в 1 випадку на 350 000 пологів. Хвороба може виникати безпосередньо після пологів або навіть через 12 міс після них. Маніфестує НГА тяжкою матковою/вагінальною кровотечею. Іноді провідною ознакою є великі підшкірні гематоми, що

супроводжуються більш чи менш тяжкими крововиливами у слизові оболонки. Дані реєстру EACH2 свідчать про істотну затримку діагностики НГА, асоційованої з вагітністю, та післяпологової НГА. Медіана часу між першими ознаками патологічної кровотечі та встановленням діагнозу НГА складала 6 днів (у кожній четвертій жінки цей час дорівнював 21 дню).

Грунтуючись на опублікованих даних, можна вважати, що приблизно у 70% жінок з післяпологовою та асоційованою з вагітністю НГА можна очікувати на спонтанну ремісію. Якщо ремісія відсутня, а перебіг цього геморагічного розладу є тяжким, хворим треба призначити належну гемостатичну й імуносупресивну терапію. В одній із робіт було описано зменшення активності FVIII у крові новонародженого від жінки з НГА. Причиною цього був трансплацентарний перехід антитіл до FVIII. У новонародженого виникла кровотеча, яка потребувала гемостатичної терапії.

Результати лабораторних досліджень

В особи з НГА результати лабораторних тестів, як правило, свідчать про 2-3-кратне подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). При цьому залишаються нормальними протромбіновий і тромбіновий час, кількість тромбоцитів і рівень плазматичного фібриногену. Подібна комбінація результатів лабораторних тестів також властива вродженому дефіциту VIII, IX, XI, XII факторів згортання крові та наявності в плазмі пацієнта вовчакового антикоагулянту. Таким чином, аби підтвердити, що циркулюючий антикоагулянт спрямований проти FVIII, треба визначити його активність. Активність FVIII у здорових осіб перебуває у межах 50-150 МО/дл (50-150% від нормальної). Навпаки, при НГА цей показник знаходиться у межах 0-20 МО/дл. Останнім кроком у лабораторній діагностиці наявності інгібітору FVIII є визначення його титру в одиницях Бетесда (БО/мл).

Діагностичний процес при НГА складається з аналізу клінічної картини та результатів спеціальних лабораторних

досліджень. Тому для оптимізації цього процесу необхідна тісна співпраця між клініцистами та лабораторною службою.

Ведення хворих

Існують 2 стратегічні мети лікування хворих з НГА: безпосередня – контроль і профілактика кровотечі; кінцева – ерадикація інгібітору, тобто повна ремісія НГА, що часто є фактичним одужанням. У рідкісних випадках лікування НГА без супутніх геморагічних розладів можна обмежити лише елімінацією інгібітору. Швидка діагностика та адекватна терапія супутніх захворювань збільшують шанси досягти ремісії НГА.

Гемостатичні засоби

На відміну від ВГА, при НГА не існує прямого зв'язку між активністю плазматичного FVIII та тяжкістю кровотечі. Отже, навіть якщо титр інгібітору є вкрай низьким, а залишкова активність плазматичного FVIII складає лише декілька десятків відсотків, найліпший шлях зупинити кровотечу при НГА полягає у використанні так званих шунтових засобів (ШЗ), тобто рекомбінантного активованого фактора VII (rFVIIa) або активованого протромбінового комплексного концентрату (АПКК). Водночас похідні від людського FVIII призначати не треба. Свою назву ШЗ отримали тому, що вони активують тромбоутворення, шунтуючи стадію, залежну від FVIII. Ефективність rFVIIa та АПКК для зупинки кровотечі при НГА було підтверджено результатами клінічних досліджень. Найбільший недолік обох засобів полягає у відсутності лабораторних тестів, що спроможні оцінити їх ефективність. Не можна нехтувати ризиком розвитку тромботичних ускладнень, що можуть зумовити обидва препарати. Це насамперед важливо в осіб похилого віку з супутніми чинниками ризику венозної і/або артеріальної тромбоемболії. Антикоагулянти пацієнтам з НГА протипоказані, однак після елімінації інгібітору за потреби їх можна безпечно призначати.

У виняткових випадках НГА із низьким титром інгібітору FVIII і невеликою кровотечею може бути ефективним

концентрат людського FVIII або десмопресин, які призначають під контролем активності плазмового FVIII (зазвичай рекомендують підтримувати активність FVIII на рівні >50 МО/дл). Засобом, що ефективно зупиняє кровотечі зі слизових оболонок, є транексамова кислота (ТКК). Дорослим її призначають у дозі 1,0 г через кожні 8 годин перорально або внутрішньовенно (місцево її використовують рідше). Засіб протипоказаний особам з активною кровотечею із сечового каналу через ризик тромбоутворення з подальшою обструкцією виведення сечі. При НГА ТКК вважаються підтримуючою терапією. Її можна використовувати разом з rFVIIa, АПКК, плFVIII та rFVIII. Інша терапевтична опція, яку використовують при НГА, є імуніабсорбція, поєднана з внутрішньовенною трансфузією високих доз концентрату плFVIII під контролем активності плазмового FVIII. Також ефективним може бути плазмаферез.

Якщо відтермінування інвазивної процедури або хірургічної операції неможливе, тактику ведення пацієнта у періопераційний період треба узгодити з гематологом, який має досвід лікування геморагічних розладів. Дози ШЗ не відрізняються від таких, які застосовують при виконанні інвазивних процедур у пацієнтів з інгібіторною формою ВГА.

Ерадикація інгібітору

Щоб еліминувати антитіла до FVIII, використовують імуносупресивні засоби. Починати імуносупресію треба відразу після підтвердження діагнозу НГА, хоча в жодному разі не можна ігнорувати потенційні протипоказання до цієї терапії. Також слід пам'ятати, що з прийомом імуносупресантів асоціюється істотний ризик розвитку побічних ефектів, зокрема мієлосупресії та тяжких інфекцій. Особливо небезпечні вони для осіб похилого віку, які становлять більшу частину пацієнтів з НГА. Для імуносупресії першої лінії більшість авторів рекомендують монотерапію кортикостероїдами або комбінацію кортикостероїдів з циклофосфамідом. У вигляді монотерапії звичайно призначають преднізон/преднізолон у дозі 1 мг/кг маси тіла на добу перорально впродовж 4–6 тижнів. Також їх можна комбінувати з пероральним циклофосфамідом, який приймають у дозі 1–2 мг/кг на добу 6 тижнів максимум.

Ремісію встановлюють при підвищенні активності FVIII >50 МО/дл та зменшенні титру інгібітору нижче порогу визначення, тобто менше 0,6 БО/мл. На тлі цього лікування ремісії вдається досягти у 70% хворих. За даними реєстру EACH2, наприкінці спостереження, через 258 (медіана, МКІ 74–685) днів повної ремісії досягають 72,6% хворих на НГА. У 11,8% пацієнтів відбувається нормалізація активності FVIII, але вони ще потребують імуносупресивної терапії. У 10% хворих не вдається еліминувати інгібітор FVIII, а в 6,6% пацієнтів рівень інгібітору FVIII невідомий.

У хворих, в яких не вдалося досягти ремісії через 4–6 тижнів від початку імуносупресивної терапії, рекомендується провести другий курс, щоб еліминувати

інгібітор. На сьогодні домінуюча точка зору полягає в тому, що для імуносупресивної терапії другої лінії варто призначати ритуксимаб у стандартній дозі 375 мг/м² площі поверхні тіла на тиждень впродовж 4 тижнів (нижчі дози також використовують з успіхом). Іншими терапевтичними опціями є циклоспорин, азатиоприн, вінкристин, а також комбінована терапія, що складається з декількох імуносупресантів, які призначають одночасно, наприклад циклофосфамід + вінкристин + преднізон. На думку деяких дослідників, комбіноване застосування імуносупресантів і внутрішньовенних ін'єкцій концентрату плFVIII скорочує час, потрібний для елімінації інгібітору. Цей лікувальний режим, запропонований угорськими авторами і заснований на імунотолерантних програмах, що застосовують при ВГА з алоантитілами до FVIII, отримав назву Будапештської програми.

Лікування, мета котрого полягає в елімінації інгібітору FVIII у жінок з постпартальною НГА, ґрунтується на тих самих принципах, які використовують і в інших групах хворих на НГА. Проте існує один виняток: у молодих пацієнок дітородного віку цитостатичні засоби (наприклад, циклофосфамід) призначати неприпустимо. Дані реєстру EACH2 свідчать про високу ефективність імуносупресантів (в тому числі монотерапії кортикостероїдами) для елімінації інгібітору FVIII при НГА, що асоціюється з вагітністю та пологами.

Спостереження після досягнення повної ремісії

Після досягнення ремісії пацієнта необхідно оглядати впродовж наступних 2 років, щоб своєчасно розпізнати загострення. Активність FVIII треба визначати щомісяця у перші 6 міс після досягнення ремісії, а далі через кожні 2–3 міс впродовж наступних 6 міс. Наявність наступного року показник досліджують 1 раз на 6 міс. За розрахунковими даними, рецидив НГА виникає приблизно у 20% хворих, котрі досягли ремісії після першого курсу імуносупресивної терапії. У таких випадках треба здійснити другу спробу еліминувати інгібітор. Для цього використовують ту саму імуносупресивну терапію, завдяки якій досягли першої ремісії. Якщо імуносупресивна терапія виявилася повністю неефективною, єдиними лікувальними опціями залишаються ретельний моніторинг і боротьба з кровотечами. При дуже тяжких геморагічних розладах можна обговорити доцільність подовженої профілактики за допомогою ШЗ.

У дослідженнях, що проводилися у минулому, не виявили рецидивів НГА при наступних вагітностях, хоча нещодавно такі випадки було описано. Отже, якщо жінка, в анамнезі якої була асоційована з вагітністю або постпартальна НГА, планує ще одну вагітність, її мають спостерігати акушер і гематолог. Це дозволяє моніторувати систему гемостазу для швидкого визначення повторної появи інгібітору FVIII.

Прогноз виживання при НГА

Прогноз при НГА залежить від типу та перебігу супутніх захворювань, тяжкості

кровотечі та часу, що був потрібний для встановлення діагнозу й початку адекватної гемостатичної терапії та імуносупресії. На підставі даних реєстру EACH2 було здійснено аналіз виживаності в групі хворих на НГА (n=331). Медіана спостереження складала 258 (МКІ 74–685) днів. Кінцевий аналіз продемонстрував, що 61,2% хворих вижили, а 27,9% померли. Медіана часу від встановлення діагнозу НГА до смерті складала 75 (МКІ 25–240) днів. У 10,9% випадків не вдалося з'ясувати, вижили хворі чи померли. За допомогою реєстру отримано змогу встановити незалежні чинники ризику смерті при НГА. До них належать похилий вік, низький рівень гемоглобіну на час діагностики НГА, супутнє зловиякісне новоутворення, неспроможність еліминувати інгібітор FVIII. Стать, активність FVIII та титр інгібітору FVIII на час діагностики НГА статистично значуще на виживаність пацієнтів не впливали.

Смерть унаслідок кровотечі настала у 3% хворих, включених до реєстру EACH2. Примітно, що в цій групі пацієнтів масивна кровотеча відповідала (лише) за 16% всіх летальних випадків. Найчастішою причиною смерті були супутні хвороби, що зумовили 45% усіх випадків смерті. Ускладнення імуносупресії так само, як і кровотечі, були причиною 3% випадків смерті пацієнтів, включених до реєстру EACH2.

Висновки

Основні принципи діагностики та лікування НГА:

1. Підозра на НГА має виникати при раптовому початку геморагічного розладу, який супроводжується ізольованим подовженням АЧТЧ в особи без кровотеч в анамнезі.
2. НГА в основному виникає в осіб похилого віку та пацієнтів з автоімунною хворобою і зловиякісним новоутворенням. Проте високий ризик НГА також спостерігається у молодих жінок впродовж 12 міс після пологів.
3. У молодих жінок з автоімунною хворобою треба враховувати можливість розвитку НГА у перипартальний період. Таким пацієнткам треба рекомендувати спостереження у медичних закладах, спроможних моніторувати систему гемостазу впродовж вагітності, пологів та післяпологового періоду.
4. Якщо у жінки будь-якого віку з автоімунною хворобою та зловиякісним новоутворенням виникла тривала маткова або вагінальна кровотеча, треба припустити можливість НГА і виконати основні дослідження системи гемостазу. При виявленні ізольованого подовження АЧТЧ необхідно застосувати діагностичну панель НГА.
5. Хоча НГА належить до тяжких геморагічних розладів, приблизно у 30% пацієнтів ознаки хвороби є прихованими або незначними. Це може затримати швидке встановлення належного діагнозу.
6. Лабораторії з дослідження гемостазу повинні розробляти та впроваджувати у рутинну практику алгоритми з виявлення ізольованого подовження АЧТЧ. Ці алгоритми мають включати клінічну картину (наявність/відсутність

ознак геморагічного розладу) і змішаний тест досліджуваної та нормальної плазми для корекції АЧТЧ, що дозволяє встановити наявність/відсутність циркулюючого антикоагулянту.

7. У пацієнта з НГА інвазивні процедури та хірургічні втручання підвищують ризик неконтрольованої кровотечі, навіть за використання належних гемостатичних агентів у відповідних дозах. Отже, в цій групі рекомендовано уникати всіх планових інвазивних процедур, доки не буде досягнута елімінація інгібітору FVIII. Якщо відкласти інвазивну процедуру неможливо, гематолог із досвідом лікування геморагічних розладів має обрати адекватну тактику ведення хворого.

8. Ведення пацієнта з НГА включає контроль кровотечі, елімінацію інгібітору FVIII та лікування супутніх хвороб, насамперед тих, що сприяють появі інгібітору FVIII.

9. Гемостатичними агентами першої лінії є ШЗ, зокрема rFVIIa та АПКК. Десмопресин і концентрат людського фактора VIII порівняно з ШЗ менш ефективні. ТКК є засобом підтримуючої терапії.

10. Інгібітор FVIII треба еліминувати з організму. Якщо не відбувається спонтанного зникнення інгібітору, в кожного пацієнта з НГА застосовують імуносупресивні агенти. Їх треба призначати негайно після діагностики НГА за відсутності протипоказань для такої терапії.

11. Імуносупресивними препаратами першої лінії є кортикостероїди, найчастіше пероральний преднізон/преднізолон у дозі 1 мг/кг на добу. Іноді його з самого початку лікування застосовують у комбінації з циклофосфамідом. Проте останній препарат не треба призначати пацієнткам дітородного віку. Серед препаратів другої лінії для елімінації інгібітору FVIII при НГА найчастіше використовують ритуксимаб.

12. Жінка з постпартальною або асоційованою з вагітністю НГА має перебувати під спостереженням низки медичних спеціалістів, зокрема акушера-гінеколога та гематолога, який має досвід лікування пацієнтів з геморагічними розладами.

13. НГА може рецидивувати. Тому після успішної елімінації інгібітору FVIII АЧТЧ й активність плазмового FVIII треба перевіряти щомісяця у перші 6 міс, через кожні 2–3 міс впродовж наступних 6 міс, а в наступному році — 1 раз на 6 міс.

14. Пацієнтам з НГА антикоагулянти протипоказані. Після елімінації інгібітору FVIII та досягнення ремісії НГА у випадку тромбоемболії антикоагулянти треба призначати відповідно до загальноновизнаних принципів терапії.

15. Якщо жінка, в анамнезі якої була постпартальна або асоційована з вагітністю НГА, планує ще одну вагітність, вона має перебувати під спостереженням гінеколога та гематолога, котрий забезпечить моніторування системи гемостазу для швидкого розпізнавання повторної появи інгібітору FVIII. Лікування рецидиву НГА є таким самим, як і першого епізоду хвороби.

**МИ
ПОРУЧ
З ВАМИ**

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – перша схвалена у США ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин, яка доступна зараз Вам і Вашим пацієнтам^{1,2,3}

Ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – продемонстрував

- ▶ **значне зменшення об'єму селезінки^{4,5}**
- ▶ **значне зменшення об'єму печінки^{4,5}**
- ▶ **значне покращення гематологічних показників^{4,5}**
- ▶ **значне збільшення жирової фракції в поперековій частині хребта, що свідчить про елімінацію клітин Гоше з кісткового мозку⁶**

**МІШЕЛЬ,
пацієнтка з хворобою Гоше 1 типу,
яка приймає ЕЛЕЛІСО**

**МАРТІН,
пацієнт з хворобою Гоше 1 типу,
який приймає ЕЛЕЛІСО**

- ▶ **у пацієнтів, які перейшли з іміглюцерази на ЕЛЕЛІСО, залишалися стабільними об'єми селезінки і печінки та гематологічні показники хвороби Гоше 1 типу протягом 9 місяців^{4,7}**

**ПОКАЗАННЯ
ЕЛЕЛІСО рекомендований для лікування
пацієнтів з підтвердженим діагнозом
хвороби Гоше 1-го типу.⁴**

Література: 1. FDA Approval letter, NDA 022458, Reference ID: 3124792. Доступно по cсылке https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000tr.pdf 2. Full Prescribing information, утверждена 01.05.2012. Reference ID: 3124792. Доступно по cсылке https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000tr.pdf 3. Full Prescribing information, утверждена 01.05.2012. Reference ID: 4031397. Доступно по cсылке https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000tr.pdf 4. Инструкция по применению препарата Елелісо. РП № UA/14379/01/01. Наказ МОЗ України №1401 від 27.07.2018. S. A. Zimman, A. Brill-Almon, E. Chertkoff, R. et al. Pivotal trial with plant-cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Blood. Prepublished online September 6, 2011; doi:10.1182/blood-2011-07-366955. 6. Lian Dussen, A. Zimman, E.M. Akkema, J.M.F.G. Aerts, M. Petakov, D. Elstein, H. Rosenbaum, D. Anziet, E. Brill-Almon, R. Chertkoff, M. Maas, C.E.M. Hollak. Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type 1 Gaucher disease. Blood Cells, Molecules and Diseases 50 (2013) 206–211 7. Gregory M. Pastores et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant-cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. Blood Cells, Molecules and Diseases 53 (2014) 253–260

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – порошок, ліофілізований для розчину для інфузії, по 200 ОД/препарату у флаконі у картонній коробці.

КОРІТКА ІНСТРУКЦІЙ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Елелісо рекомендований для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу. Протипоказання. Імунізація пацієнтів на таліглюцеразу альфа або інші компоненти препарату з вакцинами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Не встановлено.

Особливості застосування. Через можливі розвиток антитіл слід бути готовим надати належну медичну допомогу, коли застосовується Елелісо. Клінічні дослідження Елелісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65, щоб визначити, чи відмінності між відходами на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку. Елелісо слід застосовувати під час вагітності лише у випадку очікуваної необхідності. Жінки з хворобою Гоше 1-го типу мають підвищений ризик вагітності, якщо не лікують та не контролюють симптоми хвороби до зачаття та під час вагітності. Вагітність можна застосовувати на ранній стадії хвороби Гоше 1-го типу або спроби вагітності. Проте хвороба Гоше 1-го типу може призвести до неорієнтованості, нелюдської вагітності, у тому числі гідроплацентарії, яка може перешкодити нормальному росту плода. Гідроплацентарії, яка може спричинити зменшення окиснення крові і крововиливу. Незважаючи на протипоказання Елелісо у грудне молоко годіння. Оскільки багато лікарських засобів проникають у грудне молоко годіння, препарат слід з обережністю застосовувати жінкам, які годять груддю. Оскільки під час клінічних досліджень з таліглюцеразою альфа відзначалося про запам'ятовування, пацієнтам слід знати про реакцію їхнього організму на препарат Елелісо перед тим, як керувати транспортним засобом або працювати з важкими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза для лікування дорослих, які раніше не отримували терапію, і дітей становить 60 одиниць/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді 60-120 хвилинної внутрішньокров'яної інфузії.

Пацієнтам, які раніше отримували лікування іміглюцеразою в стабілізованому дозуванні, при переході на препарат Елелісо рекомендується починати лікування препаратом Елелісо у такій самій дозі. Інструкції щодо приготування та застосування даються повну інструкцію для застосування Елелісо.

Побічні реакції. У клінічних дослідженнях застосування препарату Елелісо (у вигляді початкової терапії та після переходу з лікування іміглюцеразою) найчастішими (>5%) побічними реакціями були свербіж, гаряча припливи, головний біль, біль у суглобах, біль у кінцівках, біль у животі, блювотка, підвищена втомлюваність, біль у спині, запор, нудота та висип. Більш детальну інформацію дається повну інструкцію для застосування Елелісо.

Фармакологічні властивості. Елелісо – це рекомбінантний ензим гідролізує глюкоцеребролід для подальшого, який каталізує гідроліз глюкоцереброліду з утворенням глюкози і сфінголіпідів, знижуючи кількість накопиченої глюкоцереброліду. Показаннями препарату в клінічній практиці лікування є збільшення ліпідів глюкоцереброліду Елелісо в специфічних рецепторних місцях на поверхні клітин, що призводить до інтерналізації та подальшого транспортування до лізосом.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розглядування на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Регістраційне посвідчення № UA/14379/01/01, затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.01.2020 № 91.

ЗМВН ВПН СЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.09.2020 № 2119

За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі." в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12.
Тел. (044) 391-60-50



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України 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, академік НАМН України, віцепрезидент 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 Національного університету охорони здоров'я України 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, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
О.О. Колесник, д. мед. н., Національний інститут 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
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України 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. Пасечнікова, 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 лабораторії промислової токсикології та гігієни праці ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент 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 фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. 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., Національний інститут раку

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ШЕФ-РЕДАКТОР Ілона Цюпа

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-12
Відділ маркетингу (044) 364-40-16
Відділ передплати та розповсюдження .. (044) 364-40-28
Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»
вул. Петра Сагайдачного, буд. 11, м. Київ, 04070.
Підписано до друку 18 жовтня 2021 р.
Замовлення № 220102021.
Загальний наклад 12 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14880-3851Р 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.

Лікар-онколог про труднощі й особливості діагностики онкологічних захворювань



К.В. Копчак

Запобігти хворобі завжди легше, ніж її лікувати.

Це стосується багатьох захворювань, і онкологічних зокрема. Сучасні методи терапії дозволяють успішно лікувати більшість хвороб, проте ключовим завданням медицини залишається збереження надзвичайно цінного людського здоров'я.

Саме сімейний лікар першим звертає увагу пацієнта на необхідність онкологічного скринінгу.

На первинне обстеження пацієнта, у якого наявні симптоми, що можуть вказувати на онкологічне захворювання, направляє сімейний лікар або терапевт, до яких пацієнт звертається в першу чергу з будь-якими скаргами на стан здоров'я. Або ж, враховуючи спадковість, шкідливі звички, екологічну обстановку в місцевості, де живе пацієнт, сімейний лікар може направити пацієнта до інших вузькоспеціалізованих фахівців на планові обстеження.

Скринінг — це комплекс діагностичних процедур, які призначають з метою виявлення злоякісного новоутворення у пацієнта, перш ніж воно дасть про себе знати. Систематичні обстеження у низці випадків допомагають виявити захворювання на ранній стадії, коли більшість видів раку можна повністю вилікувати.

Для пацієнтів різних вікових груп у Медичній мережі «Добробут» наявні такі скринінгові обстеження:

- жінки віком 21-65 років — шийка матки: щорічний огляд у гінеколога з проведенням кольпоскопії (за показаннями), ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза, вакцинація проти вірусу папіломи людини (HPV), PAP-тест і тестування на HPV 1 раз на 3-5 років;
- жінки віком 25-75 років — грудна залоза: до досягнення 40 років показаний щорічний огляд мамолога та виконання УЗД, мамографії (до 40 років — в окремих випадках за показаннями, після 40 років мамографія щорічно, після 55 — 1 раз на 2 роки);
- пацієнти віком 45-75 років — товста кишка: колоноскопія 1 раз на 3-5-10 років (вирішується індивідуально, враховуючи результати обстеження) або з 40 років за наявності раку товстої кишки у родича першої лінії. При наявності хвороби Крона або виразкового коліту — колоноскопія через 8 років після перших симптомів захворювання;
- пацієнти старші 40 років — шлунок: гастроскопія;
- пацієнти від 50 років або курці зі стажем 20 пачко-років — легені: низькодозова комп'ютерна томографія (КТ);
- чоловіки віком 45-75 років — передміхурова залоза: у пацієнтів групи високого ризику — визначення рівня простатичного специфічного антигену, обстеження у уролога щорічно.

Трактувати результати має виключно лікар. Варто зауважити, що скринінг та визначення онкомаркерів — це не одне й те саме. Онкологічний скринінг передбачає проведення низки інструментальних (УЗД, КТ, колоноскопія тощо) і специфічних лабораторних досліджень (онкомаркери). Визначення

Рак — це захворювання, яке сучасна медицина вміє діагностувати, лікувати та контролювати. Виявлення хвороби на ранній стадії дозволяє призначити відповідну терапію та вчасно її розпочати, що сприятиме одужанню. Саме тому своєчасна діагностика відіграє вирішальну роль в успішному лікуванні онкологічних захворювань. Про особливості діагностики онкологічної патології розповідає лідер напрямку онкології, хірург-онколог Медичної мережі «Добробут» Костянтин Володимирович Копчак.

онкомаркерів не дає відповіді щодо наявності онкологічного захворювання. В жодному випадку не варто призначати собі аналізи на онкомаркери самостійно, їх призначає лише спеціаліст, адже тільки лікар може правильно інтерпретувати їх результати.

Достовірного методу діагностики раку не існує. Якщо у вас чи ваших близьких є підозра на будь-яке онкологічне захворювання, насамперед не слід впадати у відчай, а звернутися до онколога, який призначить повний спектр обстежень згідно з сучасними стандартами. Діагноз онкологічного захворювання обов'язково має бути підтверджений гістологічно, для цього спеціаліст виконає або направить на біопсію.

Для підтвердження діагнозу необхідно дізнатися думку декількох спеціалістів. Якщо думки фахівців різні, виникає необхідність консиліуму для визначення точного діагнозу. Якщо пацієнт сумнівається у якості діагностичного алгоритму, він може отримати експертний висновок одразу декількох спеціалістів на міждисциплінарному онкологічному консиліумі, який пропонує Медична мережа «Добробут». У складі консиліуму: клінічний онколог (хіміотерапевт), радіолог, лікар променевої терапії, онкохірург і гістолог. Це команда кваліфікованих лікарів-практиків, більшість із них — доктори і кандидати медичних наук, які є провідними спеціалістами України кожен у своєму напрямі. Крім того, у разі необхідності є можливість залучити інших вузькопрофільних фахівців: анестезіологів, кардіологів, кардіохірургів, судинних хірургів, ендокринологів, а також консультантів з інших онкологічних медичних закладів України. У результаті такого консиліуму пацієнт отримує висновок, де запропонований найефективніший метод лікування. Під час ухвалення рішень лікарі керуються міжнародними протоколами й успішною світовою практикою доказової медицини.

Чому важливо з'ясувати експертну думку кількох спеціалістів?

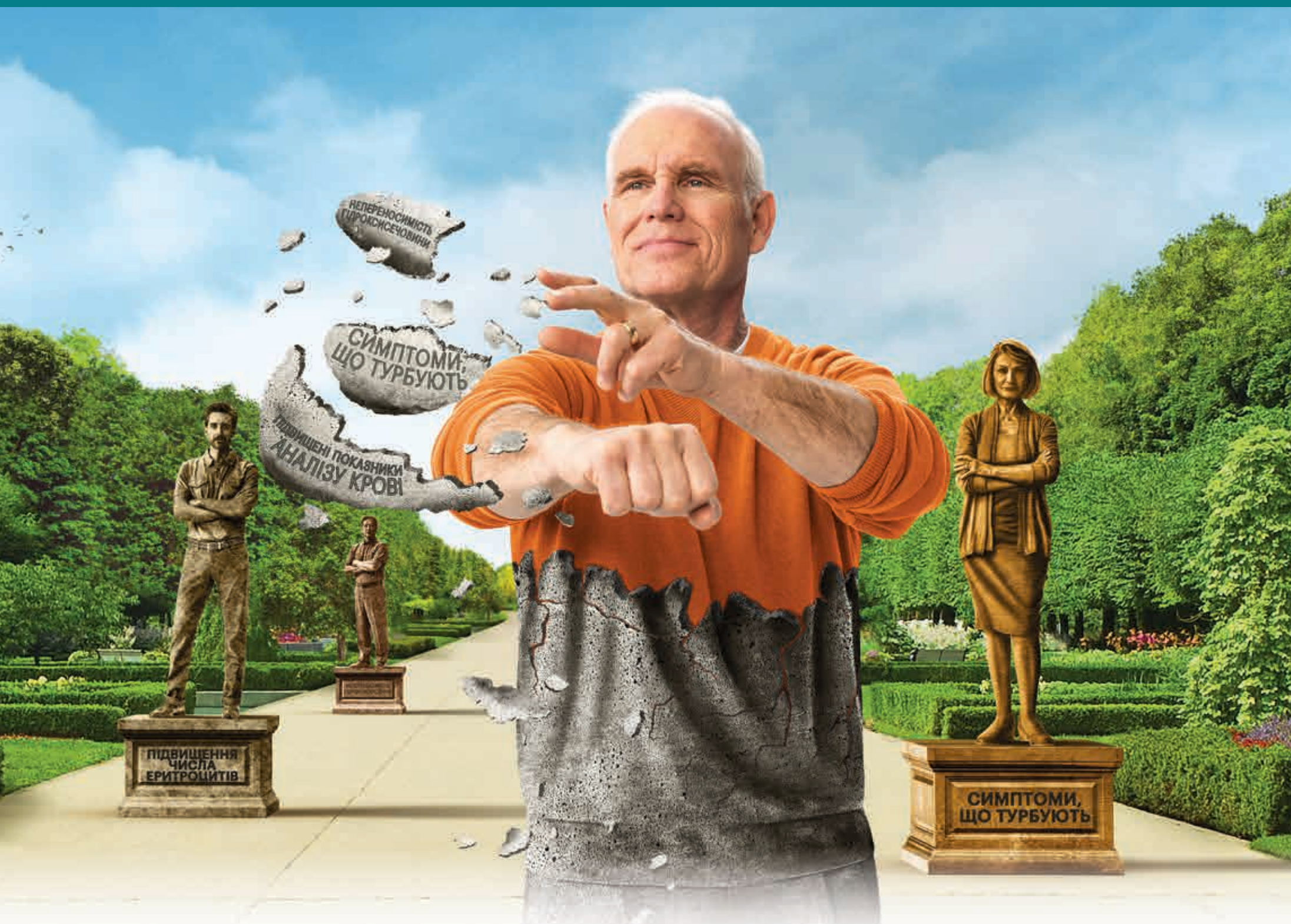
Від точності діагнозу, визначення всіх характеристик захворювання, таких як локалізація і поширеність процесу, його вплив на функції внутрішніх органів і систем, загальний стан організму, а також від індивідуальних особливостей пацієнта залежить вибір тактики лікування та її успішність.

У Медичній мережі «Добробут» пацієнт може отримати весь спектр послуг зі скринінгу, діагностики та лікування онкологічних захворювань. Наша команда завжди прагне удосконалюватися для досягнення кращих результатів і створення комфортних умов для своїх пацієнтів.

Лікування онкологічного захворювання не епізодичне, на пацієнта чекає тривалий шлях до одужання. Завдання лікаря — пройти цей шлях разом із пацієнтом. Довіра до свого лікаря-куратора, допомога кваліфікованої команди спеціалістів можуть полегшити шлях до одужання.

ДЖАКАВІ®

для лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини¹



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

 **ДЖАКАВІ®**
руксолітініб

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 руксолітінібу (у формі фосфату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01XE18. **Показання.** Мієлофіброз. Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії чи мієлофіброзу внаслідок есенціальної тромбоцитемії. **Істинна поліцитемія.** Лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини. **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. **Реєстраційне 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., Kiladjian 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

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), 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 Сервісез 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.

Ведення пацієнтів з мієлопроліферативними неоплазіями: як обрати оптимальну стратегію лікування?

Актуальною проблемою сучасної онкогематології є ведення пацієнтів з мієлопроліферативними неоплазіями (МПН), а саме вибір оптимальної схеми лікування з урахуванням можливих побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів. Ці питання широко обговорювалися українськими вченими у рамках науково-практичного вебінару «Новини ЕНА2021: діагностика та лікування хронічних мієлопроліферативних неоплазій». Головним завданням заходу було ознайомити учасників з новими рекомендаціями та сучасними тенденціями лікування гематологічних пацієнтів.

Про сучасні підходи до лікування мієлофіброзу, поліцитемії та есенціальної тромбоцитопенії з акцентом на циторедукцію у хворих із низьким ризиком, лікування бластної фази та керування токсичністю інгібіторів янус-кінази (ЯК) розповів керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко.



С.В. Клименко

— Одним із не вирішених питань в онкогематології сьогодні залишається доцільність проведення циторедукції у хворих із низьким ризиком з істинною поліцитемією. Зокрема, для прийняття такого рішення насамперед слід звертати увагу на вік пацієнта й дані про попередню перенесені кардіоваскулярні події. Якщо вік хворого менше 60 років, а судинні події в анамнезі відсутні (група низького ризику тромбозу), то варто проводити кровопускання, а якщо понад 60 років та/або наявні дані про кардіоваскулярні події (група високого ризику тромбозу) — призначати циторедуктивну терапію. Крім того, пацієнтам обох вікових категорій показані прийом низьких доз аспірину та за можливості — корекція факторів кардіального ризику (Т. Barbui et al., 2018; A.M. Vannucchi et al., 2015; M.F. McMullin et al., 2019). Однак сьогодні дані про відсутність потреби у призначенні циторедуктивної терапії хворим групи низького ризику активно обговорюються. При проведенні щорічного аналізу рівня тромбозу було встановлено, що цей показник у загальній популяції склав 0,60%, у разі наявності факторів кардіального ризику — 0,90%, у пацієнтів з істинною поліцитемією групи високого ризику — 3,14%, а у групі низького ризику — 2,23%. Ці дані свідчать про те, що при використанні опції «флеботомія без циторедукції» у пацієнтів з істинною поліцитемією зберігається підвищений ризик тромботичних ускладнень, це змушує задуматись про доцільність циторедукції у пацієнтів групи низького ризику (Т. Barbui et al., 2014).

У 2021 р. Т. Barbui та співавт. опублікували результати багатоцентрового рандомізованого дослідження II фази щодо ефективності застосування пегільованого інтерферону (ропегінтерферону альфа-2b) у хворих на поліцитемію групи низького ризику. Учасниками дослідження були пацієнти віком від 18 до 60 років без попередньо перенесених кардіоваскулярних подій, яким виконували флеботомію та призначали аспірин, хворим основної групи додатково до базового лікування призначали ропегінтерферон альфа-2b. Підтримання медіани гематокрити <45% протягом 12 місяців відмічалася у 84% учасників, яким призначали кровопускання, аспірин і пегільований інтерферон, та у 66% хворих, яким проводили стандартне лікування. При цьому у пацієнтів основної групи не виявлено прогресування захворювання, тоді як у групі порівняння захворювання прогресувало у 8% учасників. При застосуванні базової терапії медіана рівня лейкоцитів сягала 11-12 тис./мкл, що асоціювалося з підвищеним ризиком тромбозу при МПН, а у групі додаткового призначення пегільованого інтерферону цей показник склав 6-7 тис./мкл. Медіана рівня тромбоцитів при стандартній терапії дорівнювала 650-700 тис./мкл, а при досліджуваній — 300-400 тис./мкл, що є вагомим фактором, який впливає на ймовірність розвитку тромбозу у пацієнтів.

Отже, слід очікувати, що невдовзі автори міжнародних клінічних настанов при істинній поліцитемії можуть запропонувати більш агресивний підхід до ведення хворих із включенням

циторедуктивної терапії як обов'язкової опції у пацієнтів групи низького ризику тромбозу.

У контексті розгляду групи МПН особлива увага належить одному з рідкісних загрозливих для життя захворювань — мієлофіброзу. Останній характеризується фіброзом кісткового мозку та надмірною продукцією цитокінів, яка призводить до появи виражених симптомів пухлинної інтоксикації (конституціональних симптомів) і спленомегалії. Мієлофіброз може виникнути первинно (*de novo*) та вторинно (як наслідок істинної поліцитемії чи есенціальної тромбоцитопенії).

Насамперед слід зазначити, що визначення фази МПН проводиться на основі даних про кількість бластів у периферичній крові та кістковому мозку (<10% свідчить про хронічну фазу МПН, від 10 до 19% — про фазу акселерації МПН та >20% — про бластну фазу МПН або вторинний гострий мієлоїдний лейкоз, який розвивується на фоні МПН — пост-МПН ГМЛ; O.A. Shahin et al., 2021).

У рамках обговорення на конгресі Європейської асоціації гематологів (ЕНА) 2021 р. теми лікування бластної фази МПН зауважено, що результати терапії цих пацієнтів є незадовільними, це свідчить про потребу у вдосконаленні тактики лікування даної групи хворих.

R.A. Mesa та співавт. (2005) наводять дані про те, що як у разі застосування індукційної хіміотерапії, так і при використанні хіміотерапії низької інтенсивності чи підтримуючої терапії у пацієнтів з пост-МПН ГМЛ виживаність залишалася низькою.

У іншому дослідженні автори зазначають про доцільність традиційної індукційної хіміотерапії у випадку, коли вона передуватиме трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Але якщо ТГСК не проводиться, то виживаність пацієнтів на тлі підтримуючої терапії або хіміотерапії низької інтенсивності чи за традиційними схемами при пост-МПН ГМЛ не відрізняється. Крім того низькодозові режими мають перевагу порівняно з терапією за інтенсивними протоколами (C.S. Tam et al., 2008).

Проте навіть у разі планування подальшої ТГСК варто досягти ремісії захворювання. Н. Alchalby та співавт. (2014) наводять дані про те, що єдиним значущим фактором виживаності хворих на пост-МПН ГМЛ було досягнення повної ремісії перед ТГСК. Якщо ТГСК провести неможливо, слід керуватися протоколами призначення хіміотерапії низької інтенсивності. В одному з досліджень були продемонстровані обнадійливі результати щодо застосування азациитидину у хворих на пост-МПН ГМЛ (S. Theriot et al., 2010). Однак без подальшої ТГСК як при застосуванні інтенсивної хіміотерапії, так і при прийомі азациитидину виживаність залишалася низькою (G. Venton et al., 2018; L.M. Mollard et al., 2018).

У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, 2021) щодо лікування пацієнтів з пост-МПН ГМЛ чи фазою акселерації МПН зазначено: якщо хворий є кандидатом на ТГСК, слід провести індукцію ремісії шляхом призначення гіпометилуючих препаратів

чи інтенсивної індукційної хіміотерапії. Якщо хворий не є кандидатом на трансплантацію, йому пропонують участь у клінічних дослідженнях чи призначають гіпометилуючі лікарські засоби або хіміотерапію низької інтенсивності. Використання інтенсивної хіміотерапії не матиме переваг у цьому випадку через підвищення ризику смерті та істотне зниження якості життя пацієнтів. Крім того, можна поєднувати застосування гіпометилуючих засобів з руксолітинібом при спленомегалії та з метою пригнічення цитокінового шторму у таких пацієнтів.

У рамках форуму ЕНА також обговорювалася тема застосування інгібіторів IDH1/2 у пацієнтів з пост-МПН ГМЛ та підтвердженою мутацією гена *IDH1/2*. У невеликому дослідженні за участю 12 пацієнтів було показано, що у цих хворих при застосуванні інгібіторів IDH1/2 відмічалася досягнення повної тривалої ремісії (H.L. Chifotides et al., 2020). Таким чином, лікування бластної фази пост-МПН ГМЛ з часом удосконалюватиметься завдяки появі нових лікарських засобів та розширенню спектра терапевтичних опцій. Однак до початку бластної фази слід забезпечити лікування цих хворих традиційними препаратами з урахуванням їхніх можливих побічних дій.

Протягом 2020 р. відбулися науково-практичні семінари з дискусійним опитуванням лікарів-гематологів щодо оцінки поточної практики лікування пацієнтів із первинним і вторинним мієлофіброзом. При цьому з'ясували, які лікарські препарати використовуються для лікування хворих на первинний і вторинний мієлофіброз. Згідно з отриманими відповідями, найпоширенішою є практика лікування пацієнтів із первинним і вторинним мієлофіброзом у першій лінії гідроксисечовиною, яку отримують 80% хворих, при цьому інші 20% отримують інтерферони. Як другу лінію терапії 20% пацієнтів отримують гідроксисечовину, 42% — інтерферони, 40% — кортикостероїди у монотерапії або в комбінації з талідомідом, 5% — руксолітиніб, 10% — стимулятори гемопоєзу (еритропоєтин, даназол, агоніст рецептора тромбопоєтину) та 5% — бусульфан або 6-меркаптопурин.

Одними з лікарських засобів, які доступні в нашій країні, є інгібітори янус-кінази (ДЖАКІ). Застосування ЯК-інгібіторів сприяє продовженню життя та покращенню його якості у пацієнтів з МПН. Попри те, що ця група лікарських засобів демонструє більше ніж задовільне співвідношення користі та ризику, лікування інгібіторами ЯК може ускладнюватися побічними ефектами. Межа між клінічною ефективністю та дозозалежною токсичністю інколи вузька, що призводить до субоптимальної модифікації дози та/або переривання лікування. Тому слід навчитися контролювати розвиток можливих побічних ефектів при застосуванні цієї групи лікарських засобів (M. Asshoff et al., 2017; J.M. Singer et al., 2016).

Дія інгібіторів ЯК спрямована на білок JAK1/2, тому розвиток гематологічної токсичності (анемії, тромбоцитопенії) буде найбільш очікуваним. Серед інгібіторів ЯК найбільший досвід застосування саме руксолітинібу. Розвиток гематологічної токсичності у разі прийому цього препарату найбільш імовірний

у перші 12-16 тижнів лікування, тому в цей період слід моніторувати показники крові. Відомо, що більш ранній початок лікування руксолітинібом супроводжується рідшим розвитком анемії і кращою переносимістю вищих доз, що свідчить про доцільність якнайшвидшого початку прийому цього препарату (S. Verstovsek et al., 2012; C. Harrison et al., 2012; F. Palandi et al., 2018). Тромбоцитопенія у разі прийому руксолітинібу частіше розвивається у пацієнтів з низьким початковим рівнем тромбоцитів (від 50 до 100 тис./мкл) порівняно з хворими з вищим початковим умістом тромбоцитів і у разі застосування вищих доз (15 мг 2 рази на добу при рівні тромбоцитів від 100 до 200 тис./мкл або 20 мг 2 рази на добу при вмісті тромбоцитів >200 тис./мкл; H.K. Al-Ali et al., 2020).

Отже, рішення про початок терапії інгібіторами ЯК слід приймати на підставі даних про рівень тромбоцитів, не беручи до уваги наявність анемії. Однак при анемії можна використовувати альтернативне дозування руксолітинібу, починаючи з 10 мг 2 рази на добу протягом 12 тижнів з подальшим титруванням дози за можливості. У дослідженні REALISE було показано, що така схема застосування лікарського засобу дозволяє зберегти задовільний рівень гемоглобіну — від 80 до 100 г/л (F. Cervantes et al., 2021).

При розгляді негематологічної токсичності інгібіторів ЯК слід враховувати, що ця група лікарських засобів пригнічує регуляторні Т-клітини, це може дещо підвищувати ризик розвитку вірусних інфекцій (A. Heine et al., 2013). Хоча в одному з метааналізів було продемонстровано, що цей ризик є невисоким, за винятком ризику виникнення інфекції, зумовленої *Herpes zoster* (F. Lussan et al., 2018). Однак, як було встановлено в одному з досліджень, найважливішим фактором розвитку інфекцій є відсутність відповіді селезінки на лікування та наявність інших факторів, які підвищують ризик виникнення інфекцій (N. Polverelli et al., 2018). Застосування інгібіторів ЯК також може асоціюватися з розвитком вторинних пухлин (раку шкіри та В-клітинної лімфоми; M. Maffioli et al., 2019; E. Porras et al., 2018).

Щодо ризику розвитку COVID-19, то лікування інгібіторами ЯК не впливає на перебіг захворювання. У загальних рекомендаціях зазначено, що слід продовжувати прийом препарату під час пандемії COVID-19 та зважувати доцільність початку такої терапії у нововиявлених пацієнтів з мієлофіброзом (F. Palandi et al., 2020).

Таким чином, МПН — захворювання, ведення яких потребує вибору ефективних лікарських засобів і моніторингу клінічних та лабораторних показників з подальшою корекцією дози за необхідності.

Підготувала Ірина Неміш

Більше матеріалів тут:



О.Ю. Добржанський, хірург-онколог, **Ю.М. Кондрацький**, к. мед. н., завідувач відділення, **Р.І. Фридель**, к. мед. н., хірург-онколог, **А.В. Колесник**, хірург-онколог, **А.В. Мініч**, хірург-онколог, **Є.А. Шудрак**, хірург-онколог, відділення пухлин стравоходу та шлунка, Національний інститут раку, м. Київ

Передопераційне та післяопераційне лікування раку шлунка

Незважаючи на те що в наш час захворюваність на рак шлунка незначно зменшилася, ця хвороба залишається 3-ю з основних причин смерті від раку в Україні та усьому світі. Високий рівень смертності є наслідком виявлення захворювання вже на запущеній стадії, коли пацієнт страждає від больового синдрому, постійної нудоти та блювання.

Сьогодні для лікування раку шлунка використовують хірургічне втручання, променеву терапію, хіміо-, таргетну терапію, імунотерапію. Кожен із цих методів окремо недостатньо ефективний. Тільки поєднання декількох методів лікування, а саме хіміотерапевтичного та хірургічного, дає шанс повністю видужати. Вибір методів лікування та рекомендації для кожного пацієнта залежать від багатьох факторів. Загальний стан пацієнта, тип і стадію раку, можливі побічні ефекти, ризики та переваги лікування – все це може правильно оцінити тільки професійний онколог.

Найбільш значущою проблемою є те, що зазвичай рак шлунка виявляють вже на пізніх стадіях, коли пухлина досягає великих розмірів і має місце ураження регіонарних лімфатичних вузлів, а пацієнти звертаються до лікаря, коли відчують біль або починаються нудота та блювання.

Хірургічний залишається одним з основних методів лікування раку шлунка, але сам по собі не забезпечує найкращих результатів. Саме тому сьогодні стало абсолютно зрозуміло, що онкологія – це не лише хірургія, а мистецтво комбінованого лікування. Згідно з сучасними стандартами, хіміотерапію необхідно призначати до оперативного втручання, а не після нього, як це зазвичай проводиться в клініках України.

У цій статті ми розглянемо сучасні медикаментозні підходи в лікуванні раку шлунка.

Хіміотерапія – невід’ємна складова успішного лікування

Онкологія – це галузь медицини, яка стрімко розвивається. Яскравим прикладом цього є можливості медикаментозного лікування онкологічних захворювань. Протягом останніх 10 років кількість препаратів для лікування раку збільшилась у десятки разів. Хіміотерапія відіграє все меншу роль, поступаючись таргетній терапії та імунотерапії, що дозволяє підібрати лікування індивідуально для кожного пацієнта.

Для хворих на рак шлунка кількість необхідних обстежень є стандартизованою:

- тризональна комп’ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням;
- гастроскопія з біопсією;
- діагностична лапароскопія з біопсією.

Тільки після отримання результатів вищевказаних діагностичних процедур можна підібрати правильне лікування та одужати від цієї хвороби.

Для лікування раку шлунка застосовується неoad’ювантна (передопераційна) хіміотерапія та ад’ювантна (післяопераційна) хіміотерапія.

Основною проблемою в Україні є те, що пацієнтів з раком шлунка зазвичай оперують у лікарнях загального профілю, навіть не консультуючись із клінічним онкологом. На сьогодні у провідних онкологічних клініках абсолютним правилом є проведення мультидисциплінарного консилиуму за участю вищевказаного спеціаліста для ретельного вибору методу лікування. Окрім того, до цього консилиуму можуть бути залучені анестезіологи, психологи та за необхідності інші фахівці.

Передопераційна хіміотерапія

Наш досвід і досвід великих закордонних онкологічних центрів у лікуванні пацієнтів із раком шлунка вказує на те, що для осіб з I–III стадією показане поєднання передопераційної хіміотерапії та подальшого хірургічного втручання. Більшість хворих, які лікуються у відділенні пухлин стравоходу та шлунка Національного інституту раку, отримують 4 курси передопераційної хіміотерапії, а тільки потім – хірургічне лікування. Для пацієнтів із зазедбанними пухлинами (T3–4) ми рекомендуємо 8 курсів передопераційної хіміотерапії.

Револьюційне дослідження FLOT4-AIO, проведене в Німеччині, яскраво продемонструвало користь передопераційної хіміотерапії, яка проявлялась у меншій кількості випадків рецидивів захворювання й ускладнень від лікування. Це також одна з причин, чому ми віддаємо перевагу неoad’ювантній хіміотерапії, враховуючи кращу переносимість хіміотерапії перед операцією та значно гіршу – після видалення шлунка.

Досвід Національного інституту раку також продемонстрував, що FLOT (доцетаксел, оксаліплатин, лейковорин, 5-фторурацил), за даними міжнародних рандомізованих клінічних досліджень, є найефективнішою схемою хіміотерапії для передопераційного лікування більшості пацієнтів без тяжких супутніх захворювань. Інші схеми лікування, що містять епірубіцин (наприклад, епірубіцин, цисплатин та інфузійний фторурацил – ECF або епірубіцин, цисплатин і капецитабін – ECFX) є менш ефективними.

Варто зауважити, що хіміотерапія за схемою FLOT є 4-компонентною схемою з високою токсичністю, що становить потенційний фактор ризику виникнення флебітів і тромбозів периферичних вен. Тому ці препарати необхідно вводити через спеціальну інтравенозну порт-систему, що нівелює можливість некрозу та тромбозу дрібних вен верхніх кінцівок.

Для осіб із тяжкими супутніми захворюваннями ми застосуємо менш токсичну схему хіміотерапії – комбінацію оксаліплатину та капецитабіну (XELOX), яка також включена у європейські й американські клінічні рекомендації.

Післяопераційна хіміотерапія

Хіміотерапія, яка проводиться після хірургічного втручання, залишається прийнятним підходом лікування раку шлунка, особливо для пацієнтів із пухлинами невеликого розміру (T2 або T3), зі збільшенням перигастральних лімфатичних вузлів або без нього. Проте такий підхід значно знижує шанси на повноцінне одужання порівняно з передопераційною хіміотерапією, це лікування переноситься набагато складніше, що значною мірою пов’язано з попереднім хірургічним втручанням.

Одним із головних етапів оперативного втручання при раку шлунка є лімфодисекція – видалення лімфатичних вузлів у зоні розташування шлунка. Лімфодисекція виконується з метою запобігання розвитку місцевих і віддалених метастазів у післяопераційний період та визначення прогнозу для кожного пацієнта. Хворим, котрим не була виконана повноцінна лімфодисекція, у яких є множинні метастази в лімфатичних вузлах або лімфатичні вузли неможливо було повністю видалити, ми пропонуємо продовжити лікування з застосуванням хіміотерапії та променевої терапії, а не лише хіміотерапії.

Побічні ефекти хіміотерапії

Хіміотерапевтичні препарати – це високотоксичні сполуки. Вони впливають як на злоякісні, так і на здорові клітини людського організму. Це зумовлює появу різноманітних побічних ефектів.

Побічні ефекти залежать від типу препаратів, їх дози, а також тривалості лікування. Всі вони, як правило, зворотні, але в деяких випадках потребують лікування.

Вплив на кровотворення

Клітини крові (еритроцити, тромбоцити, лейкоцити) особливо уразливі до дії хіміотерапевтичних препаратів, які пригнічують процес кровотворення. Еритроцити, які містять гемоглобін, забезпечують тканини киснем. Тромбоцити утворюють кров’яні згустки при пошкодженні тканин, сприяючи зупинці кровотечі. Лейкоцити, або білі кров’яні тільця, відповідають за захист організму від інфекції. Відповідно зменшення кількості еритроцитів і зниження рівня гемоглобіну (анемія) проявляються загальною слабкістю та підвищеною втомлюваністю. З цих самих причин можлива поява задишки, нудоти, постійне похолодіння рук та ніг. Недостатня кількість тромбоцитів інколи зумовлює кровотечі, що проявляються кровоточивістю ясен, чорними випорожненнями, рожевим забарвленням сечі. Знижений імунітет на фоні недостатності лейкоцитів створює умови для розвитку додаткової або загострення хронічної інфекції і першочергово проявляється підвищенням температури тіла.

Саме тому дуже важливо періодично контролювати показники крові й обов’язково консультуватися з лікарем, якщо помітили вищевказані симптоми.

Слабкість та втома

Загальна слабкість і втома можуть бути спричинені не тільки безпосередньою інтоксикацією та порушенням системи кровотворення, а й розвиватися на фоні пригніченого настрою та емоційних переживань. У такому випадку втома є психогенною, і зміна активності та збалансований режим відпочинку є ефективним методом покращення самопочуття.

Втрата волосся

Клітини волоссяних фолікулів активно діляться, тому вони одні з перших зазнають впливу хіміопрепаратів. Проте випадіння волосся є зворотним ефектом, і вже через 2–3 місяці після лікування волосся повноцінно відновиться.

Вплив на шкіру та нігті

Зміна кольору нігтів, лущення, свербіння, сухість і ламкість – часті явища на фоні проведеної хіміотерапії, проте при правильному догляді можуть нівелюватись: пом’якшувальні, зволожувальні, антибактеріальні креми, гігієнічний душ



О.Ю. Добржанський



Ю.М. Кондрацький

із м’якою губкою допоможуть подолати ці проблеми. Інакше кажучи, запобігання травматизації шкіри – основна стратегія уникнення побічних ефектів з боку шкіри.

Вплив на органи травлення

Нудота і блювання. Основною причиною розвитку нудоти та блювання є ураження клітин шлунково-кишкового тракту. Проте хіміотерапевтичні препарати впливають також безпосередньо на блювотний центр головного мозку, тому вираженість цих симптомів індивідуальна. У такому разі доцільним є призначення антиemetиків (препаратів, що зменшують нудоту) та вживання великої кількості рідини (2,0–2,5 л води на добу) з метою полегшення або усунення цих симптомів.

Діарея/запор. Протипухлинні препарати пошкоджують клітини кишечника і порушують всмоктування рідини зі шлунково-кишкового тракту. В одному випадку це може призводити до рідких випорожнень, в іншому, на фоні малої фізичної активності – до запору. Врівноважити роботу кишечника допомагає правильний раціон: при діареї слід виключити молочні продукти, овочі та фрукти, продукти з високим вмістом клітковини; при затримці випорожнень – додати їжу, багату на клітковину: термічно оброблені овочі, свіжі фрукти, пшеничний хліб і каші. Також можлива медикаментозна корекція таких побічних ефектів.

Зниження апетиту є закономірним проявом загальної інтоксикації, але при цьому наявна небезпека зниження маси тіла на фоні хіміотерапії. Саме тому попри бажання та суб’єктивні відчуття хворого рекомендовано часте та дробне харчування. Слід урізноманітнювати раціон висококалорійними та білковими продуктами задля підтримки інтересу до їжі.

Вплив на нервову систему. Основними симптомами впливу хіміотерапевтичних препаратів на нервову систему є відчуття поколювання, печіння, оніміння рук і ніг. Такий стан має назву периферична нейропатія та зумовлений, відповідно, ушкодженням периферичних нервів. Зникають такі прояви повільно, а повноцінне відновлення можливе через 6–12 місяців після останнього курсу хіміотерапії.

Вплив на репродуктивну систему

У чоловіків хіміотерапія може стати причиною як короткочасною, так і тривалою і навіть повного безпліддя. У жінок застосування протипухлинних препаратів може пошкодити клітини яєчників і призвести до порушення менструального циклу або повної відсутності менструацій. Результатом таких змін також є тимчасове або повне безпліддя.

Варто розуміти, що в період проходження курсу лікування вагітність не бажана з багатьох причин. Після закінчення терапії можливість завагітніти здебільшого відновлюється.

Ще одним аспектом є зниження сексуального потягу, що певною мірою залежить від психологічного настрою пацієнта під час лікування та впливу лікарських засобів на нервову систему. Тому для корекції лібідо доцільними будуть послуги андролога, гінеколога, психолога або психотерапевта.

Вплив на настрій

Типовою емоційною реакцією на онкологічний діагноз є депресія, відчуття безпорадності або відмова від боротьби з хворобою. Усі ці відчуття є цілком природними і зрозумілими. Проте першим кроком до ефективного лікування є вмотивованість пацієнта йти до мети та рішення взяти відповідальність за самопочуття у власні руки. Розуміння того, що хворий не менше, ніж лікарі, бере участь у власному лікуванні, збільшує шанси на успішне лікування.

Так, клітини організму дуже вразливі до дії хіміотерапевтичних препаратів. Та потрібно усвідомлювати те, що клітини мають здатність відновлюватися. Тому побічні ефекти лише тимчасові, і після закінчення курсу лікування втрачені функції повною мірою повертаються. Реакція організму на препарат суто індивідуальна, як і час його відновлення після лікування.

Хіміотерапія перед операцією та після неї є досить складним етапом як для пацієнта, так і для лікарів. Вона повинна проводитись під контролем професіоналів, що забезпечує хороші результати лікування та надає шанси на повне одужання. Пам’ятайте: від правильного вибору тактики лікування залежить життя пацієнта!

A. Zimran, M. Wajnrajch, B. Hernandez, G.M. Pastores

Таліглуцераза альфа: безпека й ефективність у 6 клінічних дослідженнях у дорослих і дітей із хворобою Гоше

Таліглуцераза альфа – засіб для ферментозамісної терапії (ФЗТ), схвалений для лікування дорослих і дітей із хворобою Гоше (ХГ) 1 типу. У цій роботі представлені результати 6 ключових клінічних досліджень, присвячених таліглуцерасі альфа. В основному дослідженні тривалістю 9 міс 33 дорослих пацієнти, які раніше не одержували лікування, були рандомізовані у групи таліглуцерази альфа у дозі 30 або 60 ОД/кг маси тіла. Після цього пацієнти, які відповідали критеріям включення, продовжили участь у двох послідовних розширених дослідженнях; 17 дорослих пацієнтів, які раніше не одержували лікування, завершили лікування таліглуцерасою альфа протягом загального періоду 5 років. У дослідженні ФЗТ, присвяченому винятково дітям з ХГ, 11 дітей, які раніше не одержували лікування, були рандомізовані у групи таліглуцерази альфа 30 або 60 ОД/кг у 12-місячному дослідженні; 9 дітей завершили лікування в спеціальному дитячому розширеному дослідженні протягом загального періоду 3 роки. Ефект переходу пацієнтів з лікування іміглуцеразою на лікування таліглуцерасою альфа також вивчали в окремому 9-місячному дослідженні, що включало 26 дорослих і 5 дітей. У розширених дослідженнях лікування таліглуцерасою альфа завершили 10 дорослих за 3 роки і 2 дитини за 2,75 року. У всіх дослідженнях оцінювали безпеку лікування, а також об'єм селезінки, печінки, рівень тромбоцитів, гемоглобіну і біомаркери як показники ефективності.

Хвороба Гоше – рідкісне порушення лізосомного накопичення, викликане аутосомно-рецесивними мутаціями в гені, що кодує β-глюкоцереброзидазу, – лізосомний фермент, необхідний для деградації глюкоцереброзиду [1]. Мутації спричиняють дефіцит активності β-глюкоцереброзидази, що призводить до накопичення в лізосомах макрофагів субстрату глюкоцереброзиду та появи клітин Гоше, зумовлюючи мультисистемні пошкодження в органах і тканинах, а також несприятливий вплив на селезінку, печінку, кістки, рівень тромбоцитів і гемоглобіну [1].

Виділяють три основних типи ХГ [2, 3]: 1 – найбільш поширений – нейтропатичний тип, який може проявитися в будь-якому віці; 2 – гострий і 3 – підгострий – є нейтропатичними.

Протягом більш ніж двох десятиліть ФЗТ є основою лікування пацієнтів з ХГ 1 типу [2, 4], вона також високоефективна в усуненні вісцеральних і гематологічних проявів захворювання [4]. У США і багатьох країнах Європейського Союзу для ФЗТ при ХГ 1 типу затверджені три лікарські засоби: таліглуцераза альфа, велаглуцераза альфа та іміглуцераза. Всі три препарати є рекомбінантними активними формами β-глюкоцереброзидази і вводяться шляхом внутрішньовенної інфузії [5-8]. Таліглуцераза альфа була вперше схвалена Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у 2012 р. як препарат для ФЗТ у дорослих пацієнтів з ХГ 1 типу [8]. Як у дорослих, так і у дітей із ХГ 1 типу таліглуцераза альфа була схвалена для застосування в багатьох країнах. Незважаючи на позитивну оцінку ризику/користі препарату, у 2012 р. Європейське агентство з лікарських засобів виступило проти надання дозволу на продаж таліглуцерази альфа, оскільки велаглуцераза альфа отримала ексклюзивне право на ринку препаратів для лікування орфанних захворювань у Європейському Союзі для лікування ХГ 1 типу [13].

Таліглуцераза альфа продукується в клітинній лінії моркви. Це перший рекомбінантний білок для лікування, що виробляється у клітинній експресійній системі рослин, який був схвалений FDA для використання у людини [14]. Нові та унікальні особливості процесу виробництва таліглуцерази альфа мають потенційні переваги щодо відсутності компонентів ссавців (наприклад, забезпечення природного захисту від інфекційних векторів ссавців), масштабованості та економічної вигоди, пов'язаної з одноразовими біореакторами, і відсутності необхідності в додаткових кроках для забезпечення правильного глікозилювання з метою

ефективного поглинання клітинами. Мета цього огляду – описати загальні результати клінічних досліджень таліглуцерази альфа III фази у дорослих і дітей із ХГ.

Огляд клінічних досліджень III фази таліглуцерази альфа

До клінічних досліджень III фази таліглуцерази альфа залучали дорослих віком від 18 років і дітей від 2 до 18 років (загалом 73 особи), які або раніше не одержували лікування (31 дорослий; 11 дітей), або перейшли з іміглуцерази на таліглуцеразу альфа (26 дорослих; 5 дітей). Хід цих досліджень коротко представлений на рисунку.

Первинні та вторинні кінцеві точки ефективності включали вісцеральні (об'єм печінки та селезінки), гематологічні (рівень гемоглобіну, тромбоцитів) і пов'язані з біомаркерами (активність хітотріозидази та/або рівень хемокинового ліганда CCL18) параметри. Кінцевими точками для оцінювання ефективності терапії у дорослих пацієнтів були зміни мінеральної щільності кісткової тканини за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії та вимірювання жирової фракції кісткового мозку методом кількісної візуалізації хімічного зсуву (quantitative chemical shift imaging) [15, 21]. Кінцеві точки ефективності у дітей включали зміни росту, маси тіла, швидкості росту, статевого дозрівання та кісткового віку на основі рентгенограм лівої кисті і зап'ястя, а також виникнення кісткових подій (у тому числі кісткові кризи в рамках аналізу небажаних явищ – НЯ), якість життя з використанням 28 пунктів опитувальника здоров'я дітей (Child Health Questionnaire), опитувальника зі слів батьків для пацієнтів віком від 5 до 18 років і сексуальний розвиток, що оцінювали за шкалою Таннера [17, 20].

Ефективність

Дорослі пацієнти з ХГ зі змінним лікуванням

Загалом наприкінці 9-місячного лікування в дослідженні PB-06-002 показники захворювання залишалися стабільними у пацієнтів, які раніше одержували іміглуцеразу і перейшли на таку саму дозу таліглуцерази альфа. Спостерігалася зменшення об'єму селезінки (7,6%), печінки (3,5%), зниження активності хітотріозидази (21,3%) та концентрації CCL18 (значення не повідомлялося) порівняно з початковими [16]. У дорослих пацієнтів зі змінним лікуванням, які раніше брали участь у дослідженні PB-06-002, загалом спостерігали клінічну стабільність протягом 36 місяців у розширеному дослідженні PB-06-003, про що свідчать незмінні показники

гемоглобіну, тромбоцитів та об'єму печінки, а також зменшення об'єму селезінки (19,8%), активності хітотріозидази (51,5%) та концентрації CCL18 (36,5%) порівняно з початковими у дослідженні PB-06-001 [19].

Діти з ХГ зі змінним лікуванням

Наприкінці 9-місячного лікування у рамках дослідження PB-06-002 всі 5 дітей залишалися клінічно стабільними після переходу з іміглуцерази на таку саму дозу таліглуцерази альфа. Концентрація гемоглобіну і кількість тромбоцитів не змінювалися, спостерігалися зменшення об'єму селезінки (6,6%), печінки та активності хітотріозидази (29,7%) порівняно з початковими [16]. Діти зі змінним лікуванням з дослідження PB-06-002, які продовжили лікування таліглуцерасою альфа в дослідженні PB-06-006, залишалися клінічно стабільними. Від початкового рівня до 33 місяців показники об'єму селезінки, печінки, концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів, активність хітотріозидази і концентрація CCL18 залишалися стабільними або покращувалися [20]. У дітей, яким змінили лікування, показники росту і маси тіла збільшилися на 5,0 та 18,2% відповідно, а швидкість росту збільшилася на 2,5 см/рік [20]. Кістковий вік збільшився на 2,3 року. Якість життя у дітей зі змінним лікуванням не оцінювали [20].

Безпека й імуногенність

Дорослі пацієнти, які раніше не одержували лікування, та дорослі пацієнти зі змінним лікуванням

У дослідженні PB-06-001 (дорослі пацієнти, які раніше не одержували лікування) не спостерігалася жодних серйозних НЯ. Найбільш поширеними НЯ в розширеному дослідженні PB-06-003 (дорослі пацієнти, які раніше не одержували лікування) були артралгія, головний біль, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у кінцівках, назофарингіт і гіпертензія. Більшість (98,5%) НЯ і всі пов'язані з лікуванням НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості та минулими.

У розширеному дослідженні PB-06-007 (дорослі пацієнти, які раніше не одержували лікування) таліглуцераза альфа добре переносилася. Найбільш поширеними НЯ були назофарингіт і артралгія. Жодне з НЯ не було пов'язане з лікуванням та не призвело до виходу з дослідження; і 97,3% НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості.

У дослідженні PB-06-002 (дорослі пацієнти, котрим змінили лікування) найчастішими НЯ, про які повідомлялося, були реакція, пов'язана з інфузією, і назофарингіт. Жодне з тяжких або серйозних НЯ не було пов'язане з лікуванням. У жодному випадку припинення лікування не було викликано НЯ, пов'язаними з лікуванням, і всі НЯ, пов'язані з лікуванням, були легкого або помірного ступеня тяжкості та минулими.

Діти, які раніше не одержували лікування, та діти зі змінним лікуванням

У дослідженні PB-06-005 (діти, які раніше не одержували лікування), більшість НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості, минулими і не пов'язаними з лікуванням. Всі НЯ у дослідженні PB-06-002 (діти, яким змінили лікування) вважалися легкого або помірного ступеня і не пов'язаними з лікуванням. У дітей не було зареєстровано жодного тяжкого НЯ, жодна дитина не припиняла дослідження через пов'язані з лікуванням НЯ. У розширеному дослідженні PB-06-006, що включало дітей, які раніше не одержували лікування, з дослідження PB-06-005 і дітей зі змінним лікуванням з дослідження PB-06-002, всі НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості, жодне з них не призвело до зміни дози таліглуцерази альфа або припинення участі у дослідженні.

Висновки

Лікування таліглуцерасою альфа забезпечувало довгострокове покращення (у пацієнтів, які раніше не одержували лікування) або стабільність (у пацієнтів, які перейшли з лікування іміглуцеразою) вісцеральних, гематологічних і біомаркерних параметрів. Таліглуцераза альфа добре переносилася, а НЯ, як правило, були легкого або помірного ступеня тяжкості та минулого характеру. Представлені сукупні дані підтримують застосування таліглуцерази альфа у дорослих пацієнтів і дітей з ХГ 1 типу, які раніше не одержували ФЗТ або одержували лікування іміглуцеразою.

За матеріалами A. Zimran et al. Taliglucerase alfa: safety and efficacy across 6 clinical studies in adults and children with Gaucher disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018. 13: 36. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0776-8>.

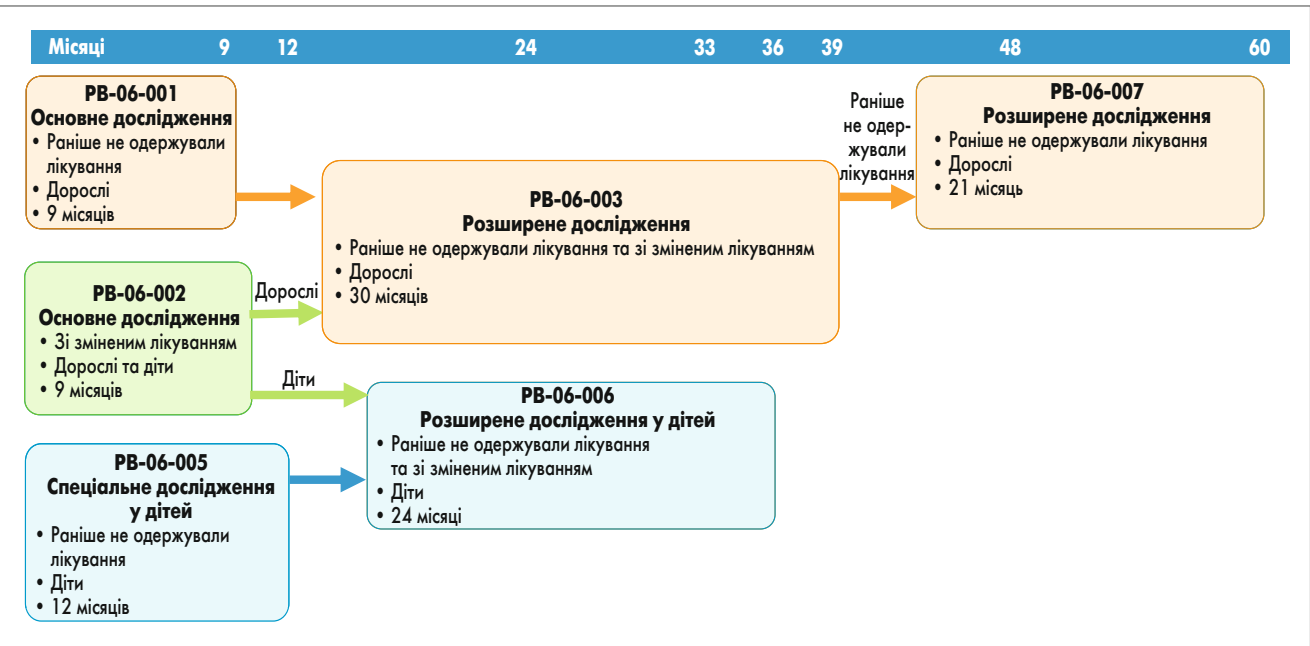


Рис. Клінічні дослідження III фази щодо лікування таліглуцерасою альфа

Персоналізована онкологія: переваги та невирішені питання

Протягом останніх років відбувся стрімкий прогрес у науці та медицині. На сьогодні накопичено багато даних, що істотно розширили розуміння розвитку різних захворювань, дозволили вдосконалити діагностику та лікування пацієнтів. Разом із появою нових методів діагностики та лікування виникла потреба у впровадженні принципово нового підходу до ведення хворого, у якому будуть враховуватися індивідуальні особливості людини. Настала ера персоналізованої медицини.

У рамках цього річного мультидисциплінарного конгресу з міжнародною участю «Рак у молодих пацієнтів – проблеми профілактики, скринінгу, лікування, реабілітації» експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов одну із своїх доповідей присвятив персоналізованій онкології.



О.О. Ковальов

— Проблема резистентного раку виникла водночас із впровадженням перших цитостатичних препаратів. Вперше терапевтична резистентність до іфосфаміду була зареєстрована Густафом Ліндскогом, який для лікування пацієнта з лімфомою Ходжкіна використав іприт. Терапевтична резистентність може розвинути також до таргетних засобів. У 2001 р. Н. Joensuu описав клінічний випадок виникнення рецидиву хвороби у пацієнтки із гастроінтестинальною пухлиною через 10 міс після її регресування на тлі лікування іматинібом у зв'язку з резистентністю до лікування.

У 1984 р. була запропонована модель Goldie-Coldman, згідно з якою механізмом розвитку резистентності є спонтанний генетичний дефект. У кожній злоякісній пухлині міститься щонайменше один клон клітин, стійкий до дії ліків, що зумовлено наявністю певних мутацій. У міру збільшення маси пухлини підвищується вірогідність появи резистентного клону. Відповідно до закону Гомпертца щодо кінетики росту пухлини, резистентність раку залежить від об'єму клітинної маси, часу розвитку пухлини та кількості мутацій.

За аналогією теорії «великого вибуху» у Всесвіті, яка пояснює механізм його появи, у 2010 р. була висунута цікава теорія «великого вибуху» в онкології. Згідно з останньою теорією, проліферація, поділ однієї сингулярної клітини, у якій виникла мутація, продовжується розповсюдженням по всьому організму ракових клітин, у яких згодом виникають нові мутації. У зв'язку з цим передбачити характер росту пухлини неможливо (A. Sottoriva et al., 2015). У ході прогресування пухлини ракові клітини змінюють свою біологію, що супроводжується появою геномної нестабільності та геномного хаосу. Нестабільність геному є однією з 10 фундаментальних ознак раку, запропонованих Дугласом Ханаханом (2001) та Робертом Вейнбергом (2011). Базуючись на цьому факті, президент Американського товариства клінічної онкології (ASCO) George W. Sledge у 2011 р. зазначив, що через неможливість аналізувати геномний хаос резистентність раку до терапії може виявитися непереборною проблемою.

Розшифрування людського геному у 2003 р. істотно розширило межі медичної науки. З'явилися нові наукові напрями, такі як функціональна геноміка, транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка, ліпідоміка, епігеноміка тощо. Завдяки бурхливому розвитку науки разом

з морфологічними й імуногістохімічними характеристиками пухлини стало можливо визначити молекулярний «портрет» пухлини за допомогою низки інноваційних методів. Перспективним напрямом онкології є пошук онкогенів і генів-супресорів різних пухлин.

Виникнення раку пов'язане не лише з «поломками» в генах. Лауреат Нобелівської премії Пейтон Роуз (1966) зазначив, що для розвитку раку геномні зміни необхідні, але їх недостатньо. Вчені поміляються, коли розглядають рак винятково з позиції мутованих генів. Вивчення раку має проводитися з різних позицій.

Встановлено, що закони еволюції впливають на прогресування раку. Сьогодні онкологи у всьому світі намагаються вплинути на перебіг раку, який є надзвичайно складним еволюційним процесом, що розпочався близько 1 млрд років тому в період Metazoa. Найдавнішому онкогену *c-Myc*, відповідальному за розвиток найрізноманітніших злоякісних пухлин, понад 1 млрд років.

Виділяють дві стратегії розмноження живих організмів для підтримки чисельності виду: R- та K-стратегії. R-стратегія передбачає максимально швидкий ріст популяції за рахунок безперервної народжуваності (потомство не є довговічним), K-стратегія — відтворення малої кількості повноцінного потомства (C. Athena Aktipis et al., 2013). Швидка R-стратегія виживання ракових клітин спостерігається за умов дефіциту ресурсів і постійного впливу факторів навколишнього середовища (використання хімотерапії, променевої терапії), що супроводжується конкуренцією між клонами. При цьому ракові клітини швидко проліферують і відтворюють численне, але дефектне покоління. Виснаження ресурсів призводить до міграції клітин (метастазування). Тобто ця тактика передбачає відмову від конкуренції та пошук нового мікрооточення для виживання та проліферації. Механізмами швидкої стратегії є відміна контрольних точок у клітинному циклі, скорочення фази G1, пригнічення репарації ДНК, метаболічне перепрограмування (гліколіз, швидка проліферація навіть в анаеробних умовах ацидозу), активація міграції (метастазування).

Повільна K-стратегія виживання ракових клітин реалізується у стабільних умовах і без загрози з боку факторів навколишнього середовища (відсутність впливу променевої чи хімотерапії, достатня кількість кисню та глюкози). Вона характеризується появою клонів, що

повільно ростуть та є стійкими до екологічного стресу (резистентність). Механізмами повільної стратегії є пригнічення апоптозу та виживання, підвищення репарації ДНК, аутофагія як прояв стійкості до стресу клітини, ремоделювання власного мікрооточення, пригнічення активних форм кисню та вільних радикалів, ефективне використання поживних речовин за рахунок окисного фосфорилювання, посилення активності ABC-транспортів. Тобто неправильно вважати, що ракова клітина постійно проліферує, оскільки існують етапи повільного та швидкого росту пухлин, це слід враховувати при проведенні протипухлинної терапії (C. Athena Aktipis et al., 2013).

Розуміння загальних механізмів масового вимирання біологічних видів може стати помічним у розробленні нових принципів терапії раку. Слід зазначити, що 99,9% біологічних видів, які заселяли планету Земля, вимерли. Це відбувалося у результаті фонових (постійний спонтанний процес, що призводить до поступової заміни одних видів іншими) та раптового масового вимирання (за всю історію Землі було 5 епізодів раптового вимирання живих істот). Вивчення біологічних видів, що вижили, має важливе значення для науки, у тому числі онкології. Так, для біологічних видів, які вижили, характерні велика чисельність популяції, короткий період відтворення потомства, велика швидкість росту, велике внутрішньовидове розмаїття, здатність до міграції, широкий ареол проживання, здатність використовувати різноманітні ресурси. Цей перелік ознак можна застосувати і для опису ракових клітин. Принципи раптового вимирання видів аналогічні деяким типам терапії раку. Наприклад, зменшення чисельності популяції є аналогом впливу хімотерапії, променевої терапії, хірургічного втручання, винищення видів паразитами — терапії онколітичними вірусами, зміни клімату — гіпертермії, зміни рН в пухлині, дієти, руйнування середовища — антиангіогенної терапії, впливу на пухлиноасоційовані фібробласти, обмеження поживних речовин, безперервної стресової дії — метрономної терапії, вплив різних стресових факторів — комбінованого та комплексного лікування, вибіркова селективна дія — персоналізованої таргетної терапії. Варто зазначити, що дія більшості стресових факторів не була спрямована на вид, який пізніше зник, а на навколишнє середовище. Якщо проводити аналогію з протипухлинним лікуванням,

то мішенню терапії має бути не сама ракова клітина, а її мікрооточення.

Завдяки сучасним досягненням науки у всьому світі активно впроваджується персоналізована (індивідуальна, тейлорна, передбачувальна, інтегральна, геномна, фармакогеномна, агностична) медицина. Однак разом із новою стратегією постала низка запитань. Наприклад, чому деякі мутації ініціюють канцерогенез в одних тканинах, а в інших — ні? Яким чином визначити онкогенні мутації у пухлинах із величезною кількістю мутацій? Чому при застосуванні певного препарату при одній і тій же мутації, але у пацієнтів з різними пухлинами, ефект є різним (наприклад анти-BRAF терапія вемурафенібом ефективна при меланомі з *mBRAF*, але неефективна при колоректальному раку з *mBRAF*)? Якому лікуванню слід віддавати перевагу: стандартизованому з високим рівнем доказовості чи персоналізованому з меншим рівнем доказовості, але яке потенційно може забезпечити кращий результат у конкретного пацієнта? Чи призначати терапію за наявності невідомих мутацій при відсутності клінічних доказів на користь її ефективності?

Основним недоліком персоналізованої терапії раку є те, що вона поки не торкається проблеми токсичності. Основним критерієм, що впливає на токсичність протипухлинного препарату, є дозування. На початку лікування збільшення дози цитостатика призводить до лінійного підвищення ефективності терапії, однак надалі відбувається вихід на плато, вище якого збільшення дози не призводить до підвищення ефективності (рис.). Ескаляція дози цитостатика асоційована зі збільшенням витрат на лікування, підвищенням токсичності та негативним впливом на якість життя пацієнта (W. Hryniuk et al., 1998). Зниження дози

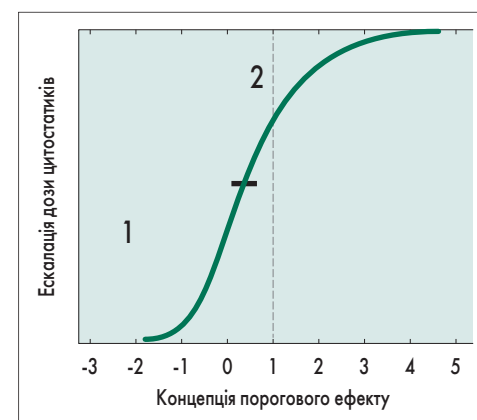


Рис. Залежність між дозою цитостатика й ефективністю лікування

цитостатика зменшує й ефективність терапії: зниження дози на 20% від запланованої погіршує результати ад'ювантної терапії на 50%, а при отриманні дози, меншої за 65% від запланованої, рівень виживаності такий самий, як за відсутності ад'ювантної терапії (G. Bonadonna et al., 1995). У цій ситуації необхідний персоналізований підхід, застосування правильної дози правильних у конкретних ситуаціях ліків — компаундингу (з англ. compounding — сполучати, змішувати). Термін «компаундинг» означає створення фармацевтичного продукту з урахуванням індивідуальних особливостей окремого пацієнта. Компаундинг є обов'язковою складовою терапії у всіх онкологічних клініках. Основною перевагою такого підходу для пацієнта є точність дозування ліків без підвищення вартості лікування.

В Україні компаундинг представлений у центрі «Хемотека». Перевагами центру є виключення суб'єктивних та об'єктивних причин зниження або підвищення дози цитостатика як у державних, так і в приватних онкологічних клініках. Рецепти на препарати виписуються в онлайн-режимі. Індивідуально виготовлений препарат у готовій для введення формі доставляється в клініку. У процесі приготування розчинів відсутні будь-які ризики для медичного персоналу. Для реалізації фармацевтичного компаундингу необхідні фармацевтичний завод або лабораторія, асептичні бокси для приготування препаратів, спеціальна система контролю безпеки персоналу, обладнання для високої точності дозування, контроль якості зберігання субстанцій і готових препаратів, контроль температурного режиму, особливі умови для транспортування.

Постгеномна медицина не обмежується лише персоналізованим лікуванням. Сьогодні у всьому світі впроваджується стратегія 4П, запропонована Лероем Худом. Сучасна медицина повинна бути профілактичною, предиктивною, партисипативною, персоналізованою. Варто зазначити, що навіть у профілактиці раку можливе застосування персоналізованого підходу, зокрема за допомогою генетичного скринінгу. Наприклад, відома американська актриса Анджеліна Джолі, у якої була виявлена мутація *BRCA*, прийняла рішення щодо проведення білатеральної мастектомії з подальшим протезуванням молочних залоз із метою усунення органа-мішені та зниження ризику розвитку раку.

Однак сьогодні відомо, що гени *BRCA1* та *BRCA2* відповідальні лише за 20% усіх випадків спадкового раку, а за решту 80% випадків — інші гени (*TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *NBN*, *BARD1*, *BRIPI*, *RAD51C*; H.T. Lynch et al., 1990). Ці гени характеризуються різним ступенем пенетрантності, і кожен з них відповідає за розвиток спадкового раку не однієї, а різних локалізацій. Наприклад, *BRCA1*-синдром пов'язаний із розвитком раку молочної залози, яєчника, простати, підшлункової залози, *BRCA2*-синдром — із раком молочної та підшлункової залози, *CHEK2*-синдром — із раком молочної залози та гастроінтестинальним раком тощо. На початку XX століття Альфред-Скот Вартінг виявив сім'ю, надалі називаючи її сім'єю G, у різних поколіннях якої спостерігалися численні випадки неполіпозного раку товстої кишки й ендометрія. Генрі Лінч продовжив спостереження за цією сім'єю, і згодом

спадковий неполіпозний рак товстої кишки й ендометрія отримав назву синдрому Лінча.

Таким чином, генетичне тестування є однією зі складових персоналізованої онкології. Генетичне тестування необхідно проводити онкологічним пацієнтам для визначення ризику розвитку раку в іншому органі (яєчнику, матці, кишечнику), уточнення ризику можливого рецидиву, проведення персоналізованої терапії, а також здоровим носіям мутантного гена з метою встановлення ризику виникнення спадкового раку, профілактики раку за наявності онкогенної мутації (спостереження, оперативне втручання), первинної профілактики раку у майбутніх дітей (прегестаційна

та пренатальна діагностика). Значною перевагою сучасного генетичного тестування є можливість використання повної панелі генів, що дозволяє за одне дослідження одразу виявити кілька мутацій. Генетичне тестування має низку особливостей: результат не змінюється протягом життя, його можна проводити ще до народження дитини, генетичні аномалії наявні задовго до появи клінічних симптомів раку, мутації є у всіх членів сім'ї, тому їх можна відслідкувати у родичів. ДНК є дуже стабільною, тому її можна досліджувати в збереженому матеріалі навіть після смерті людини. Генетичне тестування слід проводити тільки в рамках генетичного консультування.

Геномні зміни мають велике значення у розвитку раку, однак не слід виключати і зовнішні фактори, спосіб життя людини.

У постгеномну еру світ переживає науковий вибух. Однак перехід від фундаментальної науки до практичних технологій рідко є лінійним. Сьогодні доступно значно більше даних, ніж ми можемо знайти їм практичне застосування. Інтерпретація даних молекулярної генетики і способи доведення її цінності для пацієнта та системи охорони здоров'я залишаються найбільш актуальними проблемами сучасної онкології.

Підготувала Ілона Цюпа



ХЕМОТЕКА

ЦЕНТР ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ФАРМАЦІЇ



Ми робимо
протиракову
терапію доступною!



chemoteka.com.ua

У ПАЦІЄНТІВ З BRAF+ МЕЛАНОМОЮ IV СТАДІЇ... КОЛИ ВИ ЗНАЄТЕ, З ЧИМ БОРОТИСЯ, ВИ МОЖЕТЕ АТАКУВАТИ



* Усередині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: дабрафеніб; 1 капсула містить 50 або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнішим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кінази родини RAF для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. **Показання.** Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною чи метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування дабрафенібом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку дабрафенібу не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза дабрафенібу як для використання у вигляді монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). При використанні в комбінації з дабрафенібом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу. **Тривалість лікування.** Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності. **Побічні реакції.** Дуже часто: папіломи; зниження апетиту; гіпофосфатемія; гіперглікемія; головний біль; кашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; alopecія; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астенія. Часто: плоскостітінна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрохордон (м'які бородавки), базальноклітинна карцинома; гіпофосфатемія, гіперглікемія; запор. **Упаковка.** Білі непрозорі флакони з поліетилену високої щільності з пропіленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 120 капсул у флаконі. Кожний флакон містить поглинач волги з силікагелю. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Р.П. № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №2272 від 20.10.2021.

МЕКІНІСТ

Склад: діюча речовина: траметиніб; 1 таблетка по 0,5 мг містить траметинібу диметилсульфоксид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб. Код АТХ L01X E25. **Фармакологічні властивості.** Траметиніб – це зворотний високоелективний алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. **Показання.** Меланома. Траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією гена BRAF V600. Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF. **Ад'ювантне лікування меланоми.** Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланомою III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з дабрафенібом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом останній слід застосовувати в дозі 150 мг 2 рази на добу. Контроль побічних реакцій може потребувати тимчасового припинення лікування, зниження дози препарату або остаточного припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Дабрафеніб слід приймати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Рекомендується приймати дабрафеніб в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та дабрафенібу в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою дабрафенібу. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб, щодо способу застосування препарату в комбінації з траметинібом. Перед початком застосування траметинібу у пацієнтів має бути підтверджена наявність мутації BRAF V600 за допомогою валідованого тесту. **Побічні реакції.** Дуже часто: нашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закреп; біль у животі; сухість у роті; висип; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; alopecія; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 до 8 °C). Зберігати в оригінальній упаковці (щільно закритому флаконі) для захисту від дії світла та вологи. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Р.П. № UA/16836/01/01, UA/16836/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №1128 від 13.05.2020.

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкий громадськості), заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389 39 33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез 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

Оцінювання та лікування побічних явищ, зумовлених застосуванням комбінації інгібіторів BRAF і MEK

Комбінована терапія інгібіторами BRAF та MEK (BRAFi + MEKi) є ефективною при BRAF-позитивній метастатичній меланомі та як ад'ювантне лікування при BRAF-позитивній меланомі III стадії. Ступінь відповіді, оцінена дослідником, при BRAF-позитивній метастатичній меланомі становила 64-67% у разі використання дабрафенібу + траметинібу (D + T), 68% – вемурафенібу + кобіметинібу (V + C) та 75% – енкарафенібу + бініметинібу (E + B). Дворічна загальна виживаність дорівнювала 53% у разі застосування D + T, 48% – V + C та 58% – E + B. Однак пряме порівняння цих висновків неможливе, оскільки популяції пацієнтів відрізняються, наприклад, у дослідження з вивчення V + C було включено значно більшу кількість учасників з підвищеним рівнем лактатдегідрогенази.

Побічні ефекти, що виникали у зв'язку із застосуванням усіх трьох комбінацій BRAFi + MEKi, були оцінені під час підтверджуючих клінічних досліджень. Деякі події можна позиціонувати як побічні реакції, зумовлені використанням BRAFi, а деякі – MEKi. Останні включають індукцію папулопустулярної екзантеми майже у всіх лікованих пацієнтів, нейроретинальне відшарування, м'язові проблеми, гіпертензію та зменшення фракції викиду шлуночка. Деякі побічні ефекти можуть асоціюватися як із застосуванням окремих лікарських засобів, так і деяких комбінацій, наприклад фототоксичність, лихоманка або транзиторний парез обличчя.

Оскільки отримані дані про небажані події (НП) для E + B стали загальнодоступними, профілі безпеки D + T, V + C та E + B переглядаються з рекомендаціями щодо моніторингу, оцінювання та лікування найбільш поширених або найбільш критичних НП.

Матеріали та методи

Переносимість трьох схем D + T, V + C та E + B описана такими параметрами безпеки: 1) частота НП (усіх рівнів тяжкості та 3-4 рівня); 2) окремі НП, що становлять особливий інтерес; 3) серйозні НП; 4) смерть, що настала протягом 90 днів після закінчення лікування і яка вважається пов'язаною або можливо пов'язаною з досліджуваним лікуванням; 5) зменшення дози, переривання та припинення лікування внаслідок НП з будь-якої причини. Частота виникнення НП у разі застосування трьох комбінацій була отримана зі звітів про ключові, підтверджуючі дослідження III фази COMBI-V, COMBI-D, coBRIM та COLUMBUS (частина I); показники визначалися за загальними термінологічними критеріями для НП Національного інституту раку США (версія 4.0). Нещодавно опубліковані дані непрямого порівняння D + T проти V + C у пацієнтів з меланомою, які раніше не лікувалися, дало змогу сформулювати методичні вказівки та оновити відомості щодо безпеки для дослідження COMBI-V; порівняння зосереджувалося виключно на дослідженнях з вемурафенібом (960 мг двічі на день), який використовувався у контрольній групі для перевірки нульових гіпотез.

Фармакологічні профілі лікарських засобів

Різні BRAFi та MEKi відрізняються властивостями зв'язування кінази, структурними та фармакодинамічними характеристиками. Ці параметри впливають на ефективність пригнічення V600-мutowаної BRAF-кінази та визначають немішеневі ефекти. Для переважної BRAF V600E-мutowаної кінази половина максимальної інгібуючої концентрації (IC50 – показник ефективності препарату для пригнічення певної біологічної або біохімічної функції) становить 0,65 нМ для дабрафенібу, 10 нМ для вемурафенібу та 0,35 нМ для енкарафенібу. Усі три BRAFi також були активні проти інших мутацій BRAF, зокрема дикого типу. Енкарафеніб інгібував більшість клітинних ліній при IC50 <40 нмоль/л. Дещо вищі концентрації дабрафенібу (<100 нмоль/л), але значно вищі концентрації вемурафенібу (<1000 нмоль/л) були потрібні в тому ж аналізі для пригнічення проліферації більшості клітинних ліній з мутаціями BRAF.

Період напіввиведення (t1/2diss) – термін, що описує інгібіцію мішені та її тривалість, має значення для встановлення інтервалів дозування препарату. Дослідження *in vitro* щодо взаємодії ліки – рецептор показали, що t1/2diss для енкарафенібу становить понад 30 годин, що значно довше, ніж для дабрафенібу (2 години) або вемурафенібу (0,5 години), і забезпечує триваліше фармакодинамічне мішеневе інгібування енкарафенібом.

IC50 траметинібу для інгібування MEK1 та MEK2 *in vitro* коливається від 0,7 до 0,9 нМ. IC50 кобіметинібу для пригнічення MEK1 значно нижчий (0,95 нМ), ніж для MEK2 (199 нМ). У дослідженнях мішеневі інгібіції бініметиніб був потужним інгібітором MEK1 та MEK2 з IC50 12-46 нМ.

Біодоступність – показник того, наскільки введений препарат досягає системного кровообігу, – становила 95 та 85% для BRAFi дабрафенібу та енкарафенібу відповідно. Для

вемурафенібу з його низькою розчинністю та проникністю ця характеристика не відома. Для MEKi траметинібу, кобіметинібу та бініметинібу біодоступність становила відповідно 72; 46 та 50%.

Інші фармакокінетичні властивості BRAFi та MEKi визначені у їх ранніх клінічних дослідженнях. Через різну біодоступність і фармакокінетику дози та схеми введення препарату змінюються: 150 мг дабрафенібу вводять двічі на день за 1 годину до або через 2 години після ранкового та вечірнього вживання їжі (тобто капсули по 75 мг 2-0-2), вемурафеніб – двічі на день (960 мг за один прийом; таблетки 240 мг 4-0-4), а енкарафеніб – один раз на день вранці або ввечері, незалежно від вживання їжі (450 мг; капсули 75 мг 6-0-0 або 0-0-6). Траметиніб (таблетки, 2 мг; 1-0-0), а також кобіметиніб (60 мг; таблетки 20 мг 3-0-0) застосовують один раз на день, тоді як бініметиніб – двічі на день (45 мг на один прийом; таблетки 15 мг 3-0-3). D + T та E + B вводять безперервно, V + C – протягом 21 дня плюс 7 днів «відпочинку» для кобіметинібу.

Профілі токсичності монотерапії BRAFi та MEKi

Лихоманка, пов'язана з лікуванням дабрафенібом, була виявлена у 20% пацієнтів у першому дослідженні I фази; релєція доза – відповідь не відзначена для лихоманки 2 ступеня або вище у дослідженнях монотерапії, але аналіз фармакокінетики, проведений у контексті досліджень комбінації BRAFi + MEKi, показав можливий зв'язок між лихоманкою і впливом метаболіту гідроксидабрафенібу та меншою мірою з дабрафенібом. Загальні токсичні ефекти включали шкірні побічні ефекти, артралгію, втому та головний біль.

Тяжкість більшості пов'язаних із лікуванням побічних ефектів вемурафенібу виявилася пропорційною дозі та експозиції препарату; фоточутливість, спричинена вемурафенібом, вважається властивістю хімічної структури препарату, не пов'язаною з його інгібуючою активністю щодо BRAF. Поширеними побічними ефектами у ранніх дослідженнях монотерапії були артралгія, нудота, втома, висип, плоскоклітинний рак шкіри, свербіж та долонно-підшвова дизестезія.

При монотерапії енкарафенібом найчастіше спостерігалися міалгія, нудота, долонно-підшвова еритродизестезія, артралгія, алопеція та гіперкератоз. Тимчасовий параліч Белла (найпоширеніший розлад з ураженням окремого нерва та слабкістю/паралічем лицевого нерва) розвинувся у 8% пацієнтів, які отримували енкарафеніб, тоді як у зв'язку з іншими BRAFi про цю НП повідомлялося рідко.

Із прийомом траметинібу асоціювався ранній початок дозолімітованих токсичних ефектів, що спостерігалось у першому дослідженні траметинібу у людей, у якому брали участь 206 пацієнтів з двома випадками висипу, одним випадком діареї та трьома випадками центральної серозної ретинопатії. Оскільки дві з трьох подій токсичності, пов'язаної з очима, виникли або через 1 день після навантажувальної дози, або протягом кількох днів після введення найвищої однократної дози, вважалося, що цей ефект, пов'язаний з лікуванням, потенційно асоціюється із C_{max} траметинібу. Так само трактувалася пов'язана з папулопустулярною екзантемою побічна реакція, що виникала після припинення комбінованого лікування D + T, – з тривалим періодом напіввиведення траметинібу.

Найбільш частими НП, зумовленими застосуванням кобіметинібу, які були віднесені до монотерапії першої фази, були діарея, висип, втома, набряки, нудота та блювання.

Дозолімітуюча токсичність бініметинібу у ранніх дослідженнях монотерапії проявлялася поодинокими випадками стійкого до терапії папулопустульозного висипу та центральної серозноподібної ретинопатії відповідно. Інші часті НП, пов'язані з лікуванням, спостерігалися з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ; діарея, нудота), а також включали шкірні розлади й розлади сітківки, периферичні набряки, підвищення рівня креатинінфосфокінази.

Профіль токсичності BRAFi + MEKi

Практично у всіх пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, спостерігалися НП будь-якого ступеня. Так,

при застосуванні BRAFi + MEKi НП 3-4 ступеня мали місце у 46-56% пацієнтів, яким призначали D + T (COMBI-D, COMBI-V), у 69% – V + C (coBRIM) та у 58% – E + B (COLUMBUS, частина I). Середня тривалість терапії D + T становила від 10,0 до 11,0 міс, V + C 8,8 міс та E + B – 11,7 міс, при цьому середня інтенсивність дози всіх речовин коливалася від 94 до 100%.

Для полегшення аналізу й інтерпретації даних порівнювали частоту НП для комбінованого режиму з відповідними групами монотерапії вемурафенібом у кожному дослідженні.

Примітно, що більшість побічних ефектів з боку шкіри, зокрема вторинних новоутворень (плоскоклітинний рак шкіри, кератоакантоми та папіломи шкіри), значно зменшилися порівняно з такими при монотерапії BRAF. Це пояснюється в літературі пригніченням парадоксальної активності шляху мітогенактивованих протеїнкіназ (MAPK) у клітинах BRAF дикого типу у різних тканинах шляхом спільного введення MEKi. Відзначається також збільшення побічних ефектів з боку ШКТ, особливо блювання, через додавання MEKi. Збільшення побічних ефектів, пов'язаних із серцем та очима, також асоціюється з одночасним застосуванням MEKi.

Пов'язані з лікуванням органоспецифічні НП Дерматологічні події, вторинні новоутворення шкіри

Найчастіші побічні ефекти з боку шкіри – висип, свербіж, сухість шкіри, випадання волосся, реакції фоточутливості, проліферація кератиноцитів і панікуліт. Різні стани, такі як макулопапульозна екзантема, папулопустульозна екзантема або навіть екзема, часто об'єднуються у поняття «висип», однак для вибору належного підходу до лікування бажано провести диференціацію. Найчастіше висип реєстрували у разі застосування V + C (41%), рідше – D + T (24%) та E + B (14%). Хоча висип часто є НП низького рівня тяжкості, повідомлялося про серйозні та навіть небезпечні для життя побічні шкірні ефекти, включаючи мультиформну еритему, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами, індукований лікарськими препаратами синдром гіперчутливості та гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

Суха шкіра (xerosis cutis) та свербіж (pruritus) – це побічні ефекти, які регулярно виникають у разі використання всіх трьох комбінацій із частотою 10-20%; свербіж часто є результатом сухої шкіри.

У 34% пацієнтів, які отримували V + C, повідомлялося про викликані ультрафіолетовими А-хвилями реакції фоточутливості з еритемою, утворенням пухирів та болючим опіком, це траплялося лише у 4% пацієнтів, які лікувалися D + T або E + B. Радіочутливість спостерігалася у пацієнтів, які одночасно отримували променеву терапію та BRAFi/MEKi, переважно з вемурафенібом. Імовірно, ефективність не знижується через переривання терапії BRAF під час променевої терапії, як це показано для вемурафенібу.

Алопеція, пов'язана з терапією BRAFi + MEKi, зазвичай означає дифузне випадання волосся. Примітно, що кучеряве волосся, яке часто спостерігається під час монотерапії BRAFi, не виявляють під час терапії BRAFi + MEKi.

Кератиноцитарну проліферацію, включаючи фолікулярний кератоз (actinic keratoses), плоскоклітинну карциному шкіри, кератоакантому та папілому шкіри, фіксували приблизно у 7% пацієнтів, які отримували BRAFi + MEKi. Фолікулярний кератоз із дисемінованими дрібними гіперкератотичними фолікулярними папулами на обличчі або проксимальних частинах кінцівок був зареєстрований у 4-7% пацієнтів. Наявна також низка клінічних варіантів долонно-підшвоного синдрому: долонно-підшвова еритродизестезія (PPE) із запальними та болючими ураженнями, що не обмежуються точками тиску, і долонно-підшвова гіперкератоз (PPH, так звана долонно-підшвова кератодермія) з гіперкератотичними та болючими ураженнями в точках тиску. Їх також називають

Продовження на стор. 28.

Оцінювання та лікування побічних явищ, зумовлених застосуванням комбінації інгібіторів BRAF і MEK

Продовження. Початок на стор. 27.

долонно-підшовним синдромом типів 1 та 2. У клінічних дослідженнях це чітко не розмежоване. Хоча енкарафеніб, як видається, індукує PPE та PPH частіше, ніж вемурафеніб або дабрафеніб, комбінована терапія BRAFi + MEKi добре переноситься: переважно спостерігається PPH. Частота PPH знижується при застосуванні D + T та E + B порівняно з вемурафенібом.

Введення D + T, V + C або E + B індукує доброякісні акантичні папіломи шкіри, кератоакантоми та високодиференційований плоскоклітинний рак шкіри у 2-7; 1-2 та 1-4% пацієнтів відповідно; ці показники нижчі за показники НП, спричинені монотерапією BRAFi. Нові випадки первинної меланоми спостерігалися менш ніж в 1% усіх пацієнтів, які отримували лікування BRAFi + MEKi. Більше того, панікуліт із болючими еритематозними підшкірними вузликами, переважно розташованими на кінцівках і сідницях, що можуть виникати з лихоманкою або без неї, артралгією або набряком суглобів, були описані у разі поєднання BRAFi + MEKi з невідомою частотою.

Побічні ефекти з боку шкіри зазвичай добре піддаються лікуванню, при їх виникненні не слід негайно зменшувати дозу або припиняти лікування. Екзантему, херозис cuti та свербіж можна успішно купірувати шляхом регулярного застосування зволожуючих засобів, що містять сечовину або гліцерин, чи місцевого застосування кортикостероїдів класу II-III. Випадки тяжкої екзантеми вимагають системного введення кортикостероїдів, переривання або припинення прийому ліків.

Для фоточутливості, зумовленої ультрафіолетовим випромінюванням (315-380 нм UVA), суворе уникнення ультрафіолетового випромінювання та захист від сонця за допомогою сонцезахисного екрана із фільтром і захисного одягу (капелюх, сонцезахисні окуляри) має вирішальне значення навіть у приміщеннях, оскільки UVA можуть проникати через віконне скло. Сонячні опіки можна лікувати місцевими кортикостероїдами і, ймовірно, нестероїдними протизапальними препаратами.

При keratosis pilaris та PPH можна використовувати креми, що містять сечовину або саліцилову кислоту, а у разі запалення — місцеві кортикостероїди. Пацієнтам з PPH слід уникати тиску на уражені ділянки та тертя. При панікуліті можна симптоматично використовувати нестероїдні протизапальні препарати (наприклад, еторикоксиб), місцеві кортикостероїди та компресію; у деяких тяжких випадках системно призначають кортикостероїди та тимчасово переривають лікування основного захворювання. Кератоакантоми, плоскоклітинний рак шкіри та нові первинні меланоми видаляють шляхом хірургічного втручання.

НП з боку шлунково-кишкового тракту

Токсичність, пов'язана із ШКТ, зазвичай спостерігається під час терапії BRAFi + MEKi та включає діарею, нудоту й блювання, а також біль у животі та шлунково-кишкову кровотечу. Частота виникнення НП із боку ШКТ, наприклад, діареї (близько 27%), вища у разі застосування комбінації BRAFi + MEKi порівняно з будь-якою монотерапією. Основні патофізіологічні механізми до кінця не вивчені. Механізм MAPK активується за допомогою EGFR у нормальній слизовій оболонці ШКТ, і є дані, що цей шлях є негативним регулятором секреції хлориду. Інгібітори EGFR могли б збільшити секрецію хлориду і тим самим викликати секреторну діарею.

Необхідно виключити альтернативні причини токсичного впливу на ШКТ, такі як прогресування захворювання або інфекція (наприклад, спричинена *Clostridium difficile* або іншими бактеріальними/вірусними збудниками); час початку має діагностичне значення для оцінювання зв'язку НП з лікуванням. Методом полімеразної ланцюгової реакції з визначенням ДНК цитомегаловірусу в крові можна виявити цитомегаловірусну інфекцію або її реактивацію. При стійкій діарей 2 ступеня можна розглянути питання про колоноскопію з біопсією товстої кишки. Діарея будь-якого ступеня зустрічалася набагато частіше у пацієнтів, які отримували V + C (61%), порівняно з D + T або E + B (34 та 36%); нудота (36-41%) та блювання (26-31%), однак, виникали з однаковою частотою.

Лікування включає регідратацію, оскільки блювання й діарея можуть призвести до зневоднення, гіпотензії, а у тяжких випадках — до ниркової недостатності. Діарея 1 та 2 ступеня може бути усунена за допомогою протидіарейних препаратів, включаючи лоперамід та октреотид; рекомендовані зволоження ротової порожнини й призначення електролітів. У разі блювання й діареї >3 ступеня терапію BRAFi/MEKi слід припинити, окрім симптоматичного

лікування. Поширені побічні реакції з боку ШКТ зазвичай зникають протягом кількох днів після припинення лікування. Системне лікування та профілактика нудоти та блювання мають відповідати встановленим рекомендаціям.

НП з боку печінки проявляються як безсимптомне збільшення функціональних показників, головним чином рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази та гамма-глутамілтрансферази, рідше — білірубину. Вони дуже часті. Дуже поширена частота підвищення рівня амінотрансфераз може бути пов'язана з додатковим застосуванням MEKi. Необхідний регулярний лабораторний контроль із перериванням лікування у разі підвищення тяжкості до 3 ступеня або вище. У деяких випадках при підвищенні 2 ступеня, особливо при одночасному підвищенні рівня білірубину, лікування може бути припинено раніше. Слід виключити інші причини гострого ураження печінки, такі як інфекція.

Загальні розлади та гематологічні НП

Під час терапії BRAFi + MEKi дуже часто виникають лихоманка, втома та периферичні набряки. Лихоманка є одним з основних побічних ефектів при лікуванні D + T, що виникає у більше ніж половині пацієнтів і частіше, ніж при монотерапії BRAFi вемурафенібом (21%) або дабрафенібом (28%). Однак вираженість лихоманки >3 ступеня залишається нижчою 5%. Застосування E + B і V + C також може викликати лихоманку, але рідше (у 18-29% пацієнтів). Втома може супроводжувати цю НП або виникати незалежно, з однаковою частотою при трьох комбінаціях (28-37%).

Лихоманка виникає рано після початку лікування, переважно протягом перших 4 тижнів. Рекомендується переривання прийому обох препаратів, якщо температура тіла перевищує 38,5 °C. Етіологія лихоманки, спричиненої BRAFi + MEKi, досі не зрозуміла, тому слід виключити інфекційну причину. Жодні початкові клінічні характеристики не передбачають лихоманки, і це не пов'язано з результатом лікування. У разі лихоманки призначають жарознижуючі засоби, такі як ібупрофен і парацетамол, а якщо це не ефективно — кортикостероїди у низьких дозах. Щоб уникнути гіповолемії з гіпотензією та можливою гострою нирковою недостатністю, важливе достатнє поповнення рідини. Як тільки лихоманка припиниться щонайменше протягом 24 годин, терапію BRAFi + MEKi можна відновити. У середньому виникає два епізоди лихоманки, причому у 21% пацієнтів >4 випадків. Рекомендується зниження дози, якщо підвищення температури тіла повторюється. Однак клінічний досвід свідчить, що короткі «канікули» (приблизно 2-7 днів) є набагато ефективнішими, і повну дозу можна підтримувати. У деяких випадках можливе періодичне лікування для уникнення додаткових випадків лихоманки.

Периферичний набряк є типовим побічним ефектом MEKi. В основному уражаються кінцівки, але також поширені набряки обличчя, особливо повік ока. У легких випадках симптоматичне лікування компресійною терапією та підвищенням головного кінця ліжка під час сну є достатнім після виключення інших причин, наприклад, гіпоальбумінемії або зниження функції нирок.

Гематологічні НП проявляються порушеннями у різних підгрупах клітин периферичної крові, найчастіше — анемією з частотою приблизно 15% у разі використання V + C та E + B і 7% — D + T. Тяжка анемія зустрічається у 2,0; 1,6 та 4,2% пацієнтів при введенні D + T, V + C та E + B відповідно. Застосування D + T частіше викликає нейтропенію, потім E + B і рідко — V + C. Загалом нейтропенія настає приблизно за 2 місяці після початку лікування і минає без зміни дози. Усі інші зміни аналізу крові, такі як тромбоцитопенія, лімфопенія й еозінофілія, виявляються із частотою нижче 5% і рідко бувають тяжкими.

Кістково-м'язові/ревматичні НП

До кістково-м'язових/ревматичних НП насамперед належать артралгія, міалгія та васкуліт.

Артралгія — основна кістково-м'язова НП, дуже часто пов'язана з монотерапією BRAF. Частота виникнення артралгії була низькою у разі використання D+T, V+C та E+B. Артралгія 1-2 ступеня залишається дуже поширеною НП, артралгія ≥3 ступеня трапляється з частотою 0,5-2,0%. При цій НП може бути розглянуто відміну або коригування дози препарату. Артрит також частіше виникає при монотерапії BRAF порівняно з комбінованою терапією, при цьому знижують дози препаратів і призначають кортикостероїди.

Міалгія — ще одна дуже поширена НП, яка розвивається при використанні BRAFi + MEKi у 14-19% осіб; для різних BRAFi частота цієї НП однакова.

Васкуліт в основному описується у поодиноких пацієнтів, які отримували BRAFi, як побічні ефекти з боку шкіри

(панікуліт і лейкоцитокластичний васкуліт), але також уражає нирки (гломерулонефрит) та орган зору (васкуліт сітківки).

Для купірування легких симптомів артралгії або міалгії можна застосовувати нестероїдні протизапальні препарати або кортикостероїди у низьких дозах. У разі більш виражених кістково-м'язових/ревматичних побічних ефектів, які потребують введення кортикостероїдів у високих дозах або внутрішньосуглобово, слід проконсультуватися з ревматологом.

При тяжких НП, наприклад, міозиті або васкулітних органозагрозливих проявах, необхідне застосування помірних та високих доз (1 мг/кг маси тіла) кортикостероїдів. Розглядають можливість припинення терапії BRAFi/MEKi. Якщо симптоми не зникають, можна застосовувати кортикостероїди, зокрема, лефлуномід або метотрексат. На підставі результатів моделей *in vitro* та *in vivo*, у яких лефлуномід запобігав росту меланоми у поєднанні з BRAFi + MEKi, лефлуномід може бути кращим варіантом.

Серцево-судинні НП

Асоційовані з прийомом BRAFi та MEKi серцево-судинні НП включають подовження інтервалу QT, кардіоміопатію та гіпертензію. Хоча подовження інтервалу QT є основною проблемою при лікуванні BRAFi, однак для MEKi було описано зменшення фракції викиду з різною частотою. Патологічний механізм MAPK у кардіоміоцитах є захисним сигнальним шляхом, і його інгібування перешкоджає механізмам внутрішньоміоцитарної репарації через пригнічення позаклітинних сигнальних регульованих кіназ 1/2. Тому опосередкована імунотерапією субклінічна кардіотоксичність або пошкодження, викликані променевою терапією, можуть підвищити ризик розвитку значної систолічної дисфункції лівого шлуночка або навіть серцевої недостатності, спричиненої одночасним або подальшим застосуванням BRAFi та MEKi. Однак, незважаючи на випадки смерті, спричинені аритміями, або раптову серцеву смерть, більшість серцевих НП є зворотними і їх можна адекватно лікувати.

НП з боку органа зору

Накопичення рідини (набряк) у сітківці ока, що спричиняє серозне нейроретинальне відшарування (SND), є регулярною НП під час лікування BRAFi + MEKi. Хоча ця НП іноді називають серозною ретинопатією, хоріоретинопатією, набряком жовтої плями або відшаруванням пігментного епітелію сітківки, термін SND є доцільнішим, оскільки інші терміни стосуються встановлених діагнозів з частково різними клінічними проявами. SND, пов'язане з BRAFi + MEKi, часто має безсимптомний перебіг, але викликає тимчасові порушення зору (помутніння, зниження гостроти зору, дисхроматопсію та світлобоязнь) рідко. Набряк часто двобічний і мультифокальний. Діагноз встановлюють за допомогою оптичної когерентної томографії.

Після ініціації BRAF + MEK SND виникає рано, протягом кількох годин, днів або тижнів, і в основному викликається введенням MEKi. Частота діагностики залежить від часу та методу офтальмологічних оглядів: 13 або 8% пацієнтів у дослідженнях V + C та E + B, які передбачали регулярне проведення оптичної когерентної томографії. Патогенетичний механізм наразі невідомий. SND зазвичай є тимчасовим, але тривалий досвід обмежений, описана атрофія сітківки без функціонального значення. Зазвичай достатньо регулярного контролю без будь-якого лікування; однак у тяжких випадках може знадобитися переривання прийому препарату або зниження дози MEKi.

НП з боку нирок

Комбінована терапія BRAFi + MEKi може спричинити ниркову недостатність, переважно представлену як підвищення рівня креатиніну в сироватці крові. При комбінованій терапії повідомлялося про гостру ниркову недостатність або електролітні порушення. За даними нещодавно проведеного систематичного огляду щодо BRAFi-опосередкованої нефротоксичності, розвивається канальцево-інтерстиціальне пошкодження з гострим і хронічним компонентами.

Підбиваючи підсумки, можна зазначити, що терапія інгібіторами BRAF та MEK є ефективною та безпечною за належного контролю. Тому лікарям необхідно знати методи купірування побічних ефектів для зниження захворюваності та смертності, а також передчасного припинення лікування.

За матеріалами Heinzerling L., Eigentler T.K., Fluck M. et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. ESMO Open. 2019; 4: e000491. doi:10.1136/esmoopen-2019-000491.

Підготував Назар Лукавецький

Більше матеріалів тут:



Сучасна концепція ведення кровотеч за наявності чи відсутності розладів системи гемостазу

Незмінно важливою проблемою лікарської практики є своєчасна та належна зупинка кровотеч при наявності чи відсутності розладів гемостазу. З метою різнобічного висвітлення підходів до ведення цього загрозливого для життя стану за ініціативи компанії Novo Nordisk було започатковано освітній курс для лікарів-гематологів «Сучасні алгоритми діагностики та лікування кровотеч в лікарській практиці». Вступну лекцію освітнього проєкту, присвячену основам фізіології та патофізіології системи гемостазу, зокрема й при набутій гемофілії, для кращого розуміння читачами першопричин розвитку гематологічних захворювань та особливостей вибору терапії при кровотечах висвітлено у попередньому числі «Медичної газети «Здоров'я України» (№ 3 (70), стор. 59-60; https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/Onko_3_2021/Onko_3_2021_str_59_60.pdf).



Голова Асоціації гематологів України, завідувачка центру гематології та трансплантації кісткового мозку КНП КОР «Київський обласний онкологічний центр», кандидат медичних наук Ірина Радомирівна Гартовська розповіла про причини кровотеч та сучасні методи їх лікування з позиції лікаря-гематолога.

— Кровотеча — втрата крові з кровоносної системи внаслідок порушення цілості судин, причинами розвитку якої можуть слугувати механічне пошкодження судин (при травмі, оперативному втручанні), ураження судин патологічним процесом (при пухлинах, туберкульозі), підвищення проникності судинної стінки (при захворюваннях крові, променевій хворобі), порушення системи згортання та наявність коморбідної патології. За типом пошкодження судин виділяють артеріальні, венозні, капілярні та змішані кровотечі, які у своєму розвитку проходять декілька стадій: початкову, компенсаторну та термінальну.

Початкова стадія характеризується зменшенням об'єму циркулюючої крові (ОЦК), що призводить до зниження серцевого викиду, артеріального тиску, розвитку гіпоксії циркулярного типу, при цьому зміни в загальному аналізі крові (ЗАК) та в коагулограмі відсутні.

Згодом настає компенсаторна стадія розвитку кровотечі, суть якої полягає у первинному залученні механізмів невідкладної дії у вигляді рефлекторного спазму судин (за винятком судин головного мозку та серця), що призводить до виходу крові з депо, виникнення тахікардії, тахіпное, виходу міжклітинної рідини в судинне русло, гіперкоагуляції та змін у ЗАК (анемії, зниження гематокрит, панцитопенії при значній крововтраті). Через деякий час включаються відстрочені механізми компенсаторної стадії, що зумовлює активацію симпатичного відділу нервової системи, ендокринної системи (антидіуретичного гормону, катехоламінів, глюко- та мінералокортикоїдів), ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (для часткової або повної нормалізації ОЦК, тону судин), кровотворення та синтетичної функції печінки. На цьому етапі у ЗАК відзначають лейкоцитоз, ретикулоцитоз і гіпертромбоцитоз, а у коагулограмі — гіпокоагуляцію через втрату всіх факторів згортання.

Термінальна стадія виникає при значній крововтраті (більше ніж 60%), призначенні неадекватної терапії та при дії несприятливих чинників (переохолодження, захворювання серцево-судинної системи).

Визначення об'єму крововтрати можна проводити з використанням сучасних онлайн-калькуляторів чи за Барашковим (при відомих даних про відносну густину крові, рівень гемоглобіну та гематокрит), а оцінювання ступеня крововтрати — за класифікацією Американської асоціації хірургів чи за Шалімовим.

Загальні принципи зупинки кровотечі полягають у хірургічній коагуляції судин, визначенні причини геморагічного синдрому, лабораторних дослідженнях системи гемостазу, проведенні гемостатичної терапії, відновленні ОЦК і замінній терапії.

При встановленні причин геморагічного синдрому слід брати до уваги захворювання, за яких кровоточивість зумовлена порушеннями судинної системи (хвороби Шенляйна — Геноха, Рандю — Ослера), змінами чисельного складу і функціональних властивостей тромбоцитів (тромбоцитопенії, тромбоцитопатії) чи розладами згортання крові через спадковий або набутий дефіцит

факторів згортання крові (наприклад, набуто або вроджена гемофілія). Тому у разі наявності геморагічного синдрому слід проводити ЗАК, біохімічний аналіз крові, розгорнуту коагулограму та визначення часу кровотечі.

Гемостатична терапія включає застосування свіжозамороженої плазми крові, транексамової кислоти, десмопресину (при набутій гемофілії не ефективно), тромбоконтрату (за наявності показань), активованого фактора згортання VII, концентрату протромбінового комплексу та препаратів місцевої дії. При кровотечі легкого та середнього ступеня тяжкості відновлення ОЦК слід проводити шляхом призначення кристалічних і колоїдних розчинів у співвідношенні 4:1, а при крововтраті тяжкого ступеня — 3:1 відповідно.

Як замісну терапію можна використовувати еритроцитарну масу, свіжозаморожену плазму крові, цільну заморожену кров (при відсутності компонентів крові згідно з наказом МОЗ України № 164 від 05.07.1999) та тромбоконтрат (за показаннями). Однак при її проведенні можуть розвиватися певні ускладнення, такі як синдром масивних гемотрансфузій (у разі переливання препаратів крові для заміщення 40-50% ОЦК при крововтраті), судинний гемолиз, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), гіпокальціємія (за рахунок цитрату у препаратах крові, які переливають при цьому стані) та гіперкаліємія (у разі масивного гемолізу еритроцитів).

При набутій гемофілії гемостатична терапія показана тільки при кровотечах середнього чи тяжкого ступеня, які можуть супроводжуватися кровотечею в глибокі м'язи, шлунково-кишковий тракт чи центральну нервову систему.

Кровоспинне лікування у пацієнтів з набутою гемофілією слід починати при клінічно значущих кровотечах незалежно від титру інгібіторів і залишкової активності фактора VIII. З цієї метою рекомендовано застосовувати рекомбінантний свинячий фактор VIII (недоступний в Україні), антиінгібіторний комплекс та рекомбінантний фактор VIIa (препарат **НовоСевен**[®]). За відсутності цих препаратів, їх неефективності та низького титру інгібіторів слід розглядати можливість застосування рекомбінантного або плазмового людського фактора VIII. Перевагами рекомбінантного фактора VIIa при порівнянні з активованим препаратом протромбінового комплексу є те, що цей препарат є монокомпонентним рекомбінантним та не містить фактора VIII.

Таким чином, перед оперативним втручанням необхідно проводити комплексне обстеження пацієнтів. При проведенні замісної терапії необхідно оцінити ступінь крововтрати, при виборі тактики гемостатичної терапії — причини геморагічного синдрому. Слід пам'ятати про те, що набуто гемофілія часто є причиною «нез'ясованих» кровотеч під час оперативного втручання.



Тему інтенсивної терапії при масивній кровотечі у гінекології, у тому числі й при набутій гемофілії, висвітлює президент Асоціації акушерських анестезіологів України, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Руслан Опанасович Ткаченко.

— Завжди актуальною проблемою акушерства є надання ефективної невідкладної допомоги жінкам при

масивних кровотечах, які характеризуються високим рівнем летальності. У третьому триместрі вагітності внаслідок певних адаптаційно-приспосувальних змін у жінок відмічається розвиток гіперкоагуляційного синдрому, при якому більш чи менш виражена крововтрата супроводжується розвитком набутої коагулопатії. Однак у світлі розвитку науки та медицини з'являються нові погляди на цю проблему, що дозволяє підвищити якість надання медичної допомоги при цьому загрозливому для життя стані.

Згідно з останніми рекомендаціями Європейської асоціації анестезіологів (ЕАА), основні принципи контролю за реанімацією (Damage Control Resuscitation, DCR) при кровотечах полягають у забезпеченні швидкого хірургічного гемостазу, мінімізації інфузії, зігріванні пацієнта, тактиці пермісивної гіпотонії, переливанні збалансованого співвідношення продуктів крові та цільовій корекції коагулопатії. При цьому усі ці пункти необхідно виконувати максимально швидко, оскільки за останніми даними у боротьбі з кровотечею час початку надання медичної допомоги є більш значущим, ніж власне об'єм крововтрати.

Протягом перших 5 хв від початку кровотечі, не очікуючи результатів лабораторних досліджень, слід розпочати введення антифібринолітичних засобів (транексамової кислоти у дозі 15-20 мг/кг маси тіла) та протягом перших 20 хв провести остаточну або тимчасову хірургічну зупинку кровотечі з паралельним введенням свіжозамороженої плазми крові у перші 30-40 хв. Вводити тромбоцитарну масу потрібно при наявності відповідних умов у пологовому будинку.

Базовим принципом DCR є швидкий хірургічний гемостаз, який визначає подальшу ефективність усіх консервативних заходів. Наступною умовою ефективною боротьби з кровотечею є мінімізація інфузій, оскільки при введенні великого об'єму кристалічних розчинів можлива загроза розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, абдомінального компартмент-синдрому, дилатуючої коагулопатії, порушень електролітного балансу та переохолодження (D. Cherkas, 2011).

З метою мінімізації крововтрати при неконтрольованій кровотечі застосовують стратегію пермісивної гіпотонії, яка передбачає підтримку систолічного артеріального тиску на рівні 80-90 мм рт. ст., що забезпечує підтримку адекватної перфузії життєво важливих органів (головного мозку, легень, серця, нирок). Крім того, при малих об'ємах інфузії з метою забезпечення належної перфузії органів рекомендовано проводити ранню вазопресорну підтримку розчином норадrenalіну зі швидкістю 0,01-0,05 мг/кг за 1 хв (M. Albreiki et al., 2018).

З метою гемостатичної ресусcitaції сьогодні використовують різноманітні лікарські засоби, дія яких спрямована на різні ланки гемостазу. Одні з них покращують міцність згустку (концентрат фібриногену (відсутній в Україні)), інші — зменшують його лізис (транексамова кислота). Виділяють також препарати, які скорочують час утворення згустку (концентрат протромбінового комплексу або свіжозаморожена плазма) та ті, які покращують якість фібринового згустку (рекомбінантний фактор VIIa, **НовоСевен**[®]).

Головним показанням до застосування концентрату фібриногену є гіпофібриногенемія. Введення цих препаратів слід розпочати при рівні фібриногену менше ніж 1 г/л. За даними S. Fenger-Eriksen та співавт. (2008), швидке відновлення концентрації фібриногену у плазмі крові

Продовження на стор. 31.

A top-down view of a large, circular wooden log cross-section with a heart shape formed by its growth rings. A family of six is gathered around it: a woman and a man are sitting on the log, while four children are playing nearby with toys like a camera, a toy car, and a backpack. A small green plant sprouts from the top edge of the log.

Рестраційне посвідчення № UA/5178/01/04, № UA/5178/01/05. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1225 від 10.11.2016. **Склад:** діюча речовина: ертакоз алфа (activated) (rFVIIa); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) ептакоз алфа (активованого); допоміжні речовини: натрію хлорид; кальцію хлорид, дигідрат; гліцилгліцин; полісорбат 80; метіонін; сахароза; маніт (E421). Після розчинення продукт містить 1 мг/мл ептакоз алфа (активованого) після відновлення з розчинником. Розчинник: гістамін, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Порошок ліофілований для приготування розчину для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілований порошок білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Код АТХ B02B D08. **Показання.** Лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів з такими захворюваннями: уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU (одиничі Бетезда); уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі; набута гемофілія; уроджений дефіцит VII фактора; тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb-IIIa /або HLA і резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому або у даний час. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, а також до білків мишеї, хом'ячої або корів. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч. **Побічні реакції.** Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Зазначені розлади та стан міг бути введення. Розлади з боку імунної системи. Лабораторні дослідження. Розлади з боку нервової системи. Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини. Розлади з боку судинної системи. **Термін придатності.** З роки. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °C. Не заморозувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** A/T Ново Нордиск/ Novo Nordisk A/S. **Дата останнього перегляду:** 17.02.2020.

Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



Сучасна концепція ведення кровотеч за наявності чи відсутності розладів системи гемостазу

Продовження. Початок на стор. 29.

сприяє нормальному утворенню згустку та зменшенню потреби у застосуванні еритроцитарної та тромбоцитарної маси, свіжозамороженої плазми крові.

Наступним принципом DCR є зігрівання пацієнта, адже зниження температури тіла на 1 градус знижує активність факторів згортання на 10%. З метою боротьби з гіпотермією використовують термоізберігаючі технології (підігрівання розчинів). При цьому важливим є підтримка нормального рН, температури (більше ніж 35 градусів) та рівня кальцію >1 ммоль/л, що зазначено у рекомендаціях ЄАА (2017).

З метою цільової корекції коагулопатії у перші 5 хв від початку кровотечі слід розпочати введення транексамової кислоти. Згідно з рекомендаціями ЄАА та Всесвітньої організації охорони здоров'я, пацієнтам із крововтратою >1 л або з підозрою на велику кровотечу вводять 1 г транексамової кислоти, при цьому якщо через 30 хв кровотеча продовжується, то її можна ввести повторно. Дані міжнародного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження WOMAN свідчать про вплив раннього введення транексамової кислоти на зменшення смертності, кількості гістеректомій та інших захворювань у жінок з післяпологовими кровотечами (A. Ioskovich, 2019).

Однією з можливих причин кровотечі в післяпологовий період є набута гемофілія — спонтанне аутоімунне захворювання, при якому у пацієнтів із нормальним гемостазом утворюються специфічні аутоантитіла до одного з власних факторів згортання. Під час вагітності на фоні масивної кровотечі набута гемофілія може зустрічатися у 2% пацієнток.

Невідкладна медична допомога при набутій гемофілії полягає у першочерговому введенні концентрату протромбінового комплексу у дозі 20-30 МО/кг та рекомбінантного фактора VIIa (препарат **НовоСевен**® фармацевтичної компанії Novo Nordisk) у рекомендованій дозі 90 мкг/кг. У разі неефективності такого лікування варто розглянути використання альтернативних гемостатичних засобів, імуносорбції/плазмаферезу.

Важливим принципом DCR є переливання відновленої цільної крові у співвідношенні еритроцитарної маси до свіжозамороженої плазми та тромбоцитарної маси 1:1:1. У дослідженні COMBAT було показано, що застосування свіжозамороженої плазми на початку трансфузійної терапії сприяє відновленню коагуляції, адже трансфузія плазми крові забезпечує протекцію ендотеліального глікокаліксу та поповнення дефіцитних факторів (H.B. Moore et al., 2014).

Згідно з настановами ЄАА (2017), за можливості перевагу слід надати застосуванню патогенінактивованої плазми з метою зниження ризику розвитку посттрансфузійних ускладнень, однак при її відсутності використовують плазму крові, отриману від донорів-чоловіків, адже жіноча плазма містить у собі велику кількість різних антитіл.

Новим трендом сьогодні є застосування теплої донорської крові, у якій активність факторів згортання та кількість тромбоцитів значно вища порівняно з відновленою цільною кров'ю. Останнім часом з'явилося багато публікацій щодо значення переливання теплої цільної крові у лікуванні геморагічного шоку (A.D. Murdock et al., 2014). В Україні дозволено переливання теплої цільної крові за певних обставин, визначених наказом МОЗ № 205 від 2014 р.

Таким чином, впровадження тактики DCR кардинально змінює традиційні підходи до терапії масивної кровотечі. Тобто з метою запобігання розвитку коагулопатичної кровотечі слід чітко дотримуватися послідовності лікувальних заходів консервативного характеру, забезпечуючи початкове введення транексамової кислоти, належне підтримання гомеостазу (рН, рівня кальцію, температури тіла), введення свіжозамороженої плазми (якщо міжнародне нормалізоване відношення — МНВ — більше ніж 1,6 — вводити концентрат протромбінового комплексу), корекцію гіпофібриногенемії кріопреципітатом, рівня тромбоцитів менше ніж 50 000 шляхом застосування тромбоцитарної маси та при відсутності ефекту від терапії розглядати введення рекомбінантного фактора VIIa (препарат **НовоСевен**®).



Про роль скринінгових тестів у діагностиці порушень системи гемостазу розповіла **старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), кандидат біологічних наук Валерія Валеріївна Красівська.**

— В успішному лікуванні пацієнта з кровотечею важливе значення має правильна та швидка лабораторна діагностика цього стану з подальшою належною інтерпретацією отриманих результатів. Найпоширенішими точними та інформативними методами дослідження гемостазу у клініко-діагностичних лабораторіях є клотингові тести, які поділяють на мануальні (оцінка даних проводиться візуально з використанням водяного термостата) та автоматизовані (дослідження проводиться за допомогою автоматичного, напівавтоматичного коагулометра або тромбоеластографа).

З метою виявлення вроджених і набутих порушень системи гемостазу слід дотримуватися чіткого алгоритму, суть якого полягає у первинному проведенні скринінгових тестів, а далі — корекційних тестів і тестів, що уточнюють діагноз (наприклад, кількісне визначення вмісту факторів згортання та їх інгібіторів, яке виконують переважно у спеціалізованих коагулологічних лабораторіях).

Первинна діагностика порушень системи гемостазу передбачає початкове проведення скринінгових тестів, які є доступними, швидкими у виконанні, відносно дешевими, інформативними щодо цілісної характеристики стану системи гемостазу. До скринінгових тестів належать: визначення кількості тромбоцитів, протромбінового часу за Квіком (ПЧ), активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), вмісту фібриногену та/або тромбінового часу (ТЧ). Кількість тромбоцитів можна підрахувати за допомогою мікроскопії або гематологічного аналізатора (у нормі їх число складає $180-320 \times 10^9$ /л, зменшення їх кількості $<100 \times 10^9$ /л свідчить про тромбоцитопенію). ПЧ у коагулограмі може бути представлений у вигляді часу у секундах, протромбінового індексу чи протромбінового тесту (частка активності протромбіну від норми за калібрувальним графіком). При прийомі кумарину та феніліну розраховують МНВ, в інших ситуаціях визначають ПЧ і виконують протромбіновий тест.

Подовження ПЧ більше ніж 3 с порівняно з контролем може свідчити про вроджену коагулопатію (зниження рівня або дисфункцію факторів протромбінового комплексу X, VII, II й фібриногену) чи набуті стани/проведену терапію (синдром ДВЗ, прийом антикоагулянтів непрямої дії, передозування гепарину, інфузію реополіглокіну, гідроксietилкрохмалю, дефіцит вітаміну K, хворобу печінки та жовчовивідної системи, нефропатію, набуту аутоімунну коагулопатію — наявність інгібіторів факторів X, VII, V, II), іноді — про наявність вовчакового антикоагулянту.

Для зручності уніфікації результатів АЧТЧ використовується індекс АЧТЧ (у нормі 0,8-1,2), який вираховується через відношення АЧТЧ пацієнта (с) до АЧТЧ плазми здорового донора (с). Збільшення індексу АЧТЧ більше ніж у 1,2 рази (подовження більше ніж на 6 с порівняно з контролем) може свідчити про вроджену коагулопатію (зниження рівня або дисфункцію факторів XII, XI, IX, VIII, V, X, II, фібриногену) чи набуті стани/проведену терапію (синдром ДВЗ, набуту аутоімунну коагулопатію — набуту гемофілію, наявність у крові інгібіторів факторів VIII, IX чи інгібіторів фактора Віллебранда; наявність вовчакового антикоагулянту, прийом антикоагулянтів непрямої дії, терапевтичних доз гепарину, дефіцит вітаміну K, хворобу печінки та жовчовивідної системи, нефропатію).

Зниження рівня фібриногену (в нормі 2-4 мг/мл) може спостерігатися при вроджених коагулопатіях (дис- або афібриногенемії — при зниженні рівня або дисфункції фактора I — фібриногену) та набутих станах (синдромі ДВЗ, хворобі печінки та жовчовивідної системи, лікуванні фібринолітиками).

Важливим у наш час є визначення продуктів деградації фібриногену та/або розчинних фібрин-мономерних комплексів, оскільки підвищення їх вмісту може свідчити про синдром ДВЗ, тромбоз глибоких вен, тромбоемболію легеневої артерії. Ці тести призначають у разі необхідності.

Таким чином, для скринінгової інтерпретації показників гемостазу варто використовувати визначення ПЧ,

АЧТЧ, рівня фібриногену та кількості тромбоцитів, що дозволяє первинно діагностувати наявність вродженої чи набутої коагулопатії.

Згодом при скринінговому виявленні подовженого АЧТЧ та/або ПЧ проводять корекційний тест, суть якого полягає у змішуванні плазми пацієнта з плазмою здорових донорів у співвідношенні 1:1. Цей тест проводиться з метою діагностики аутоімунної набутої коагулопатії. Якщо корекційний тест позитивний, то це вказує на дефіцит факторів згортання, а якщо негативний — про наявність у плазмі пацієнта патологічних інгібіторів згортання при аутоімунній набутій коагулопатії, синдромі ДВЗ, використанні гепарину чи наявності вовчакового антикоагулянту.

Порушення агрегативних та адгезивних властивостей тромбоцитів при їх нормальній кількості свідчить про наявність тромбоцитопатії, яка може супроводжуватися підвищеною кровоточивістю. До скринінгових тестів, що характеризують кількість тромбоцитів, їх функціональну активність і взаємодію із судинною стінкою, належить визначення часу кровотечі з мікросудин шкіри після проколу звичайним скарифікатором мочки вуха або пальця руки зі створенням певного тиску манжеткою тонометра. Однак цей метод характеризується низькою чутливістю та специфічністю й не відповідає сучасним санітарно-епідеміологічним вимогам.

Для швидкого визначення порушень тромбоцитарної ланки гемостазу використовують автоматичні або напів-автоматичні аналізатори функції тромбоцитів, за допомогою яких можна швидко отримати результат, що є достатньо чутливим і специфічним.

У цілому скринінг системи згортання можна проводити за допомогою тромбоеластографії. Використання її дозволяє отримати результат за 10-15 хв, що зручно для передопераційного контролю гемостазу та моніторингу гемостатичної терапії в разі кровотечі.

Таким чином, скринінгові тести мають бути доступними у лікувальних закладах, оскільки їх правильне виконання та інтерпретація результатів дозволяють вчасно діагностувати існуючі порушення гемостазу.



Завідувач відділення хірургічної гематології та гемостазіології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук **Євгеній Валентинович Авер'янов** присвятив свою доповідь контролю кровотеч у хірургічній практиці за наявності патології системи гемостазу.

— Одним із викликів хірургічної практики є своєчасна зупинка кровотечі у хворого з порушенням згортання крові при проведенні великих інвазивних втручань, які супроводжуються пошкодженням судин різного калібру та крововтратою різної інтенсивності. Масивна крововтрата призводить до порушення адекватного кровопостачання життєво важливих органів, гемодилуції, гіпотермії, ацидозу, споживання факторів згортання крові, дисфункції тромбоцитів, активації фібринолізу та процесів системного запалення. У разі кровотечі важливо забезпечити адекватне поповнення організму компонентами крові, при застосуванні яких слід враховувати розвиток можливих несприятливих наслідків, таких як ускладнення механічного (гостре розширення серця, повітряна емболія, тромбози й емболії, порушення кровообігу в кінцівках) і реактивного характеру (шок, анафілактичний шок, цитратний шок, посттрансфузійна пірогенна реакція, синдром масивних гемотрансфузій), а також можливу передачу трансмісивних інфекцій (гострих інфекційних захворювань, сифілісу, малярії, гепатиту). У зв'язку з цим окремі автори вважають, що за відсутності впевненості у якості та безпеці свіжозамороженої плазми варто уникати її використання (С.К. Kasper, 2005).

З метою контролю кровотечі у перед-, інтра- та після-операційний період було розроблено концепцію управління кров'ю пацієнта на кожному з етапів. Згідно з цією стратегією, у передопераційний період важливо проводити оптимізацію еритропоезу шляхом вчасного виявлення анемії, усунення дефіциту заліза, розглядати потребу у попередньому заготовленні аутологічної крові та стимуляції еритропоезу. Для мінімізації крововтрати варто уточнювати дані анамнезу щодо прийому певних груп лікарських засобів та проводити корекцію анемії через планування імовірної крововтрати у пацієнта, оцінювати його фізіологічний резерв та складати індивідуальний план ведення хворого.

Продовження на стор. 32.

Сучасна концепція ведення кровотеч за наявності чи відсутності розладів системи гемостазу

Продовження. Початок на стор. 29.

У інтраопераційний період концепція управління кров'ю пацієнта включає оптимізацію еритропоезу через планування операції з максимальним збереженням маси еритроцитів, мінімізацію крововтрати шляхом ретельного хірургічного гемостазу, адекватної й оптимальної анестезії, нормоволемічної гемодилуції, реінфузії еритроцитів, застосування фармакологічних гемостатичних засобів та корекцію анемії шляхом оптимізації серцевого викиду, оксигенації та вентиляції легень, трансфузійних заходів на доказовій основі.

У післяопераційний період зазначена стратегія передбачає проведення оптимізації еритропоезу шляхом його стимуляції, забезпечення повноцінного харчування, усунення дефіциту заліза, фолієвої кислоти, уникнення поєднання лікарських засобів, які можуть посилити анемізацію. Варто також проводити мінімізацію крововтрати шляхом контролю за кровотечею з рани, підтримання нормотермії, застосування аутологічної крові, уникнення ятрогенних крововтрат і шлунково-кишкових кровотеч та прогнозування побічних ефектів лікарських засобів. Корекція анемії через збільшення оксигенації, зменшення споживання кисню, уникнення та максимально швидке усунення інфекційних ускладнень і проведення доцільного переливання компонентів крові має вагоме значення у післяопераційний період.

У передопераційний період важливо діагностувати приховані стани, які можуть свідчити про схильність до тромбозу чи до кровотеч. Тому перед кожним великим оперативним втручанням за наявності геморагічного синдрому слід проводити ретельний збір анамнезу, клінічний огляд пацієнта, скринінгові лабораторні дослідження (рівень тромбоцитів, АЧТЧ, ПЧ), що може допомогти виявити певне порушення гемостазу до операції. У разі наявності геморагічного синдрому та нормальних показників АЧТЧ і ПЧ потрібно визначити агрегаційну функцію тромбоцитів, яка може бути порушена при хворобі Віллебранда, синдромі Бернара — Сулье, тромбастенії Гланцмана та інших аномаліях тромбоцитів. При подовженому АЧТЧ і нормальних показниках ПЧ слід запідозрити можливий дефіцит факторів XII, XI, IX, VIII, V, X, II чи фібриногену, що можливе при гемофілії А, В та лікуванні гепарином. Якщо ПЧ подовжений, АЧТЧ у нормі, то варто запідозрити дефіцит прокоагулянтної активності факторів X, V, II, VII, це може свідчити про лікування непрямыми антикоагулянтами, дефіцит вітаміну К та захворювання печінки. При подовженому АЧТЧ і ПЧ та рівні фібриногену <80 мг/дл слід запідозрити наявність гіпофібриногенемії або пізньої стадії синдрому ДВЗ.

Негативно впливає на гемостаз переохолодження, яке сприяє розвитку коагулопатії, що пов'язана зі зниженням ферментативної активності факторів згортання крові, порушенням функцій тромбоцитів (визначається при температурі нижче 35 °C), активацією системи фібринолізу та пошкодженням ендотелію (A.S. Wolberg et al., 2004).

Кровотечі часто можуть виникати у пацієнтів із термінальними захворюваннями печінки (цироз, хронічний гепатит із трансформацією в цироз печінки), оскільки у цих хворих знижується продукція про- та антикоагулянтів. Деякий час вони можуть перебувати у стабільному стані, однак при проведенні інвазивних втручань баланс системи гемостазу порушується, що може призвести до масивних кровотеч чи тромботичних ускладнень.

Перед проведенням оперативних втручань слід провести корекцію медикаментозної терапії, оскільки багато пацієнтів можуть приймати препарати, здатні впливати на систему гемостазу. У цьому випадку до оперативного втручання слід відмінити за 5-7 днів прийом аспірину, клопидогрелу, за 1-2 дні — нестероїдних протизапальних препаратів, за 5 днів — кумарину, за 4-6 год — гепарину, за 6-12 год — низькомолекулярного гепарину. Якщо відмінити антикоагулянти чи антиагреганти перед операцією неможливо, слід провести додаткову медикаментозну корекцію вказаних порушень гемостазу.

Перед операцією необхідно також враховувати кількість тромбоцитів у хворого при трансфузії донорських тромбоцитів, показанням до якої можуть слугувати рівень тромбоцитів менше ніж $50 \times 10^9/\text{л}$ за наявності кровотечі або перед хірургічним втручанням, кількість тромбоцитів менше ніж $100 \times 10^9/\text{л}$ при проведенні нейрохірургічних

операцій або при застосуванні апарату штучного кровообігу, а також при зниженні індукованої агрегації тромбоцитів до 50% від норми.

Варто пам'ятати й про те, що при встановленні діагнозу набутої гемофілії не рекомендовано здійснювати хірургічні втручання до підвищення концентрації дефіцитного фактора. Крім того, слід проводити корекцію цього стану шляхом застосування кортикостероїдів (преднізолону у дозі 60 мг/добу з подальшим подвоєнням дози перед та в день операції), імуноглобуліну у дозі 400-500 мг/кг на добу протягом 2-5 днів, рекомбінантного фактора VIIa (препарату **НовоСевен**) у дозуванні згідно з інструкцією, антифібринолітичних засобів (транексамової кислоти у дозі 10-15 мг/кг внутрішньовенно з інтервалом 8 год) та трансфузії тромбоконцентрату лише при кровотечах, які загрожують життю хворого.

Лікарям-хірургам важливо проводити заходи щодо зниження інтраопераційної кровотечі, суть яких полягає в оптимальному виборі хірургічної тактики, що забезпечуватиме мінімальну травматизацію, застосуванні технічних засобів для зупинки кровотечі (електрокоагуляція, лазер), місцевих гемостатичних засобів (фібринові герметики, тромбін + кальцій, целюлоза), проведенні емболізації та компресії, наданні відповідного положення пацієнту при оперативному втручанні, нейроаксіальної анестезії (системна гіпотензія, зниження венозного тиску в результаті блокади симпатичних нервів), уникненні гіперволемії та гіпертонії та тріади чинників, що найбільше можуть сприяти збільшенню крововтрати (гіпотермія, ацидоз, гіпокальціємія) та проведенні реінфузії крові за можливості.

Одним із методів, який дозволяє зменшити об'єм інтраопераційної крововтрати, є гостра нормоволемічна гемодилуція, процедура якої полягає у здачі крові пацієнтом безпосередньо перед операцією з одночасним її заміщенням кристалоїдними або колоїдними розчинами для підтримки нормоволемії з рівнем гематокриту 20-30%. Головною метою її проведення є розрідження компонентів крові у кровоносному руслі, зменшення крововтрати під час операції та повернення об'єму крововтрати свіжою аутокров'ю.

Як місцеві гемостатичні засоби можна використовувати окислену регеновану целюлозу, желатин, желатин та тромбін, мікрофібрилярний колаген, фібринові герметики, актуальний тромбін, ціанокрилатні клеї.

Сьогодні ведуться також дискусії щодо потреби у дрениванні рани після операції. Якщо у лікаря-хірурга залишаються сумніви щодо стабільності гемостазу під час операції або у післяопераційний період, то краще дренивати рану.

В основі піраміди лікування набутої коагулопатії лежить належна хірургічна зупинка кровотечі з подальшим контролем загальних параметрів крові (температури, рН, рівня кальцію, гемоглобіну), врахуванням даних щодо прийому пацієнтом антиагрегантів або антикоагулянтів, застосування антифібринолітичних засобів, препаратів фібриногену за відсутності можливості переливання свіжозамороженої плазми та при показаннях — тромбоконцентрату й рекомбінантного фактора VIIa, який має потужну гемостатичну дію (K. Gorlinger et al., 2013).

Показанням до застосування препарату **НовоСевен**, відповідно до інструкції лікарського засобу, є лікування кровотеч та їх профілактика при хірургічних втручаннях або інших інвазивних процедурах у пацієнтів із вродженою гемофілією з рівнем інгібіторів факторів VIII або IX >5 одиниць Бетезда (BU), вродженою гемофілією з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі, набутою гемофілією, вродженим дефіцитом фактора VII, тромбастенією Гланцмана з антитілами до глікопротеїну IIb-IIIa та/або до людського лейкоцитарного антигену (Human Leukocyte Antigen, HLA) і резистентністю до переливання тромбоцитів в анамнезі або на даний момент. При застосуванні рекомбінантного фактора VIIa слід враховувати умови його ефективного використання, а саме: наявність рівня гемоглобіну >70 г/л, кількість тромбоцитів > $50 \times 10^9/\text{л}$, <1,5 МНВ, рівня фібриногену >1,0 (0,5) г/л, рН >7,1. Дія препарату менш виражена при гіпотермії чи лихоманці. Ефективна доза рекомбінантного фактора VIIa коливається від 90 до 270 мкг/кг. Крім того, препарат рекомбінантного фактора VIIa може комбінуватися з активованим концентратом протромбінового комплексу та транексамовою кислотою.

Механізм швидкої гемостатичної дії препарату **НовоСевен** полягає у утворенні комплексу VIIa — тканинний фактор, що є необхідним для ініціації згортання крові, активації фактора X на поверхні активованих тромбоцитів незалежно від наявності фактора VIII або IX та ініціації «тромбінового вибуху» й утворення стабільного фібринового згустку.

Ефективність препарату **НовоСевен** було показано у постмаркетинговому дослідженні застосування рекомбінантного фактора VIIa під час хірургічних операцій у пацієнтів із вродженою гемофілією, ускладненою інгібіторами, та набутою гемофілією. У цієї групи осіб замість терапія концентратом дефіцитного фактора мало ефективна, тому потрібно проводити кровоспинну терапію шунтуючими засобами, одним із яких є **НовоСевен** (рекомбінантний фактор VIIa). Протягом травня 2000 — березня 2010 в Японії було проведено 38 хірургічних процедур у 22 пацієнтів із вродженою гемофілією А, 13 — у 7 осіб із вродженою гемофілією В та 5 — у 5 пацієнтів із набутою гемофілією. Післяопераційний контроль кровотечі було оцінено як ефективний (кровотечу зупинено повністю або значно зменшено) за 34 з 38 процедур у 89% пацієнтів із вродженою гемофілією А, за 10 із 13 процедур у 77% осіб із вродженою гемофілією В та за 4 з 5 процедур у 80% пацієнтів з набутою гемофілією. Безпеку оцінювали у 37 пацієнтів, у яких було проведено 66 хірургічних маніпуляцій. У цілому побічні ефекти були представлені легким поверхневим тромбофлебітом у місці введення препарату, незначним зниженням кількості тромбоцитів, незначним підвищенням рівня аланінамінотрансферази в сироватці крові в одного пацієнта. Усі побічні ефекти було усунено без лікування. Тобто введення цього препарату дозволяє забезпечити адекватний гемостаз без значних побічних ефектів (H. Takedani et al., 2015).

При інвазивних процедурах/оперативних втручаннях у пацієнтів із вродженою гемофілією та інгібіторами початкова доза препарату **НовоСевен** складає 90 мкг/кг перед хірургічним втручанням, введення цієї дози повторюють через 2-3 год протягом перших 24-48 год (залежно від обсягу втручання та клінічного стану хворого). При великих хірургічних втручаннях рекомбінантний фактор VIIa застосовують через 2-4 год протягом 6-7 діб, далі протягом 2 тижнів інтервал між введеннями збільшують до 6-8 год. Будь-яка гемостатична терапія, особливо у пацієнтів з гемофілією, має тривати до стабільного загоєння рани, а не до моменту зупинки кровотечі.

При набутій гемофілії препарат **НовоСевен** слід вводити якнайшвидше після початку кровотечі з розрахунку 90 мкг (4,5 КМО) на 1 кг маси тіла внутрішньовенно болюсно. Після застосування початкової дози може виникнути потреба в повторних введеннях. Тривалість лікування та інтервали між введеннями варіюють залежно від тяжкості кровотечі, виду інвазивної процедури або оперативного втручання. Спочатку препарат повторно застосовують через 2 год. За необхідності лікування продовжують через 4, 6, 8 або 12 год стільки, скільки буде потрібно для належного гемостазу. Дозування **НовоСевен** наведено відповідно до інструкції для медичного застосування препарату.

Таким чином, ведення масивних кровотеч під час або після хірургічного втручання насамперед полягає у виявленні джерела кровотечі з подальшим клінічним обстеженням, проведенням лабораторних досліджень при вираженому геморагічному синдромі та застосуванні доступних методів візуалізації. З метою контролю за джерелом кровотечі передусім використовують хірургічні методи зупинки кровотечі, емболізацію чи компресію. Згодом спільно з лікарем-анестезіологом проводять корекцію ацидозу, профілактику гіпотермії та за потреби коригують інші вітальні функції організму. Крім того, слід надавати вагоме значення гемостатичній терапії сучасними ефективними та безпечними лікарськими засобами, а саме препаратом **НовоСевен**, який дозволяє досягти швидкого контролю за кровотечею під час або після хірургічного втручання.

Отже, в основі першочергового надання невідкладної медичної допомоги при кровотечах лежить належний хірургічний гемостаз, який у поєднанні з консервативними заходами дозволяє досягти швидкого та надійного контролю за кровотечею. Однак наявність порушень з боку системи гемостазу не завжди дозволяє провести ефективну корекцію цього стану стандартною терапією, що вимагає застосування сучасного рекомбінантного фактора VIIa (НовоСевен) для досягнення ефективного контролю над кровотечею.

Підготувала Ірина Неміш



Можливості лікування місцево-поширеного та метастатичного раку передміхурової залози та сечового міхура

29 червня відбувся вебінар «Мультидисциплінарне лікування місцево-поширених та метастатичних форм раку простати та сечового міхура в українських реаліях в 2021». Фахівці обговорили стан проблеми в Україні, діагностику та вибір тактики лікування пацієнтів із поширеним раком сечового міхура (PCM), можливості системної терапії поширених та метастатичних форм PCM та участі таких пацієнтів у клінічних дослідженнях, а також розглянули клінічні випадки.

Про системну терапію поширеного та метастатичного PCM розповіла завідувачка відділення хіміотерапії № 1 Київського міського клінічного онкологічного центру, доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова.



О.В. Пономарьова

— Класичною схемою лікування пацієнтів з PCM сьогодні залишається цисплатиновмісна хіміотерапія (ХТ). ХТ на основі цисплатину є стандартом лікування як у неoad'ювантному, так і в ад'ювантному режимах. Проте через її високу токсичність не всі пацієнти отримують клінічну перевагу від такого підходу. Високу ефективність у лікуванні пацієнтів з місцево-поширеним та метастатичним PCM, яким протипоказана платиновмісна ХТ, продемонстрували інгібітори контрольних точок — атезолізумаб і пембролізумаб (Кітруда®).

Пембролізумаб (Кітруда®) є першим інгібітором білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1), який у рандомізованих клінічних дослідженнях забезпечував вищу загальну виживаність (ЗВ) порівняно з ХТ у пацієнтів із поширеною уrogenітальною карциномою після не ефективного лікування препаратами платини. Так, на підставі даних рандомізованого клінічного дослідження III фази KEYNOTE-045 пембролізумаб було схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США, Європейським агентством з лікарських засобів та Міністерством охорони здоров'я, праці й добробуту Японії для лікування дорослих пацієнтів з місцево-поширеною та метастатичною резистентною або рефрактерною до препаратів платини уrogenітальною карциномою незалежно від експресії ліганду PD-1 (PD-L1). Крім цього, на підставі даних відкритого клінічного дослідження II фази KEYNOTE-052 пембролізумаб було схвалено для використання у 1-й лінії терапії пацієнтами з місцево-поширеною та метастатичною уrogenітальною карциномою, яким протипоказане призначення платиновмісної ХТ. Загалом у дослідженні взяло участь 370 пацієнтів. Пембролізумаб застосовували у дозі 200 мг через кожні 3 тижні впродовж 24 місяців. Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), отримана в цьому дослідженні, склала 24% (95% довірчий інтервал — ДІ — 20–29) при медіані спостереження 5 місяців (A.V. Balar et al., 2017) та 28,6% (95% ДІ 24,1–33,5) при медіані спостереження 24 місяці (J. Vuky et al., 2020).

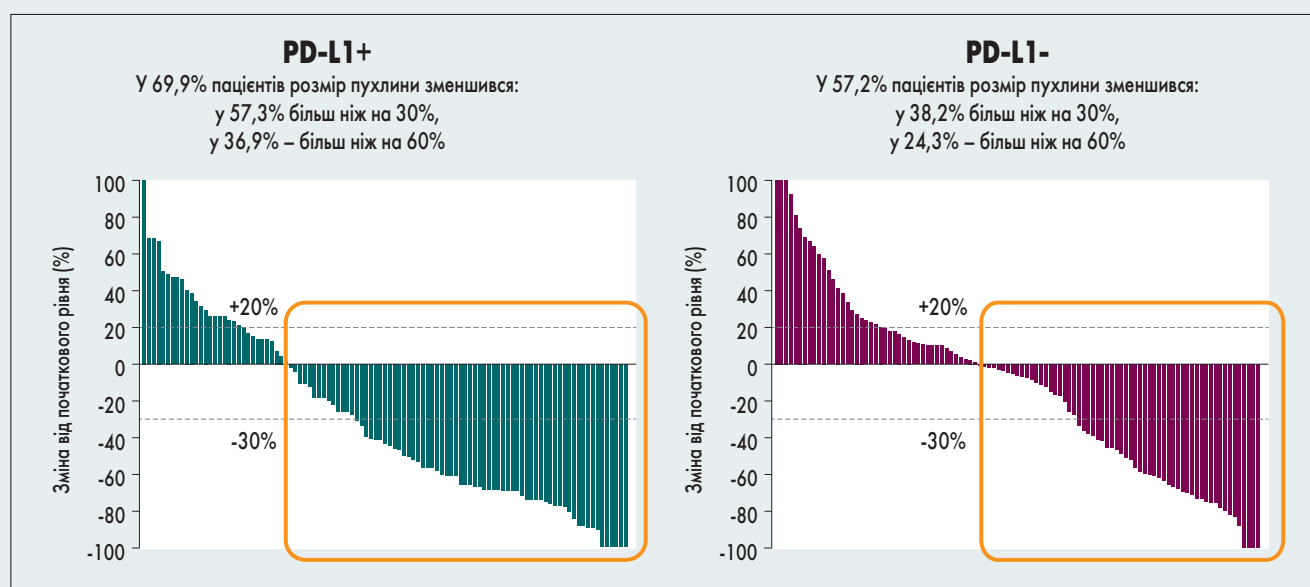


Рис. 2. Найкраща зміна розміру пухлини від початкового рівня у таргетних вогнищах залежно від PD-L1 статусу

На цьогорічному конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) Peter O'Donnell та співавт. представили оновлені результати дослідження KEYNOTE-052, отримані після 5 років спостереження. Повністю завершили 24-місячний курс лікування 43 пацієнти (11,6%), а 326 (88,1%) учасників були змушені припинити терапію з тих чи інших причин. Зокрема, у 59,5% пацієнтів такою причиною слугувало прогресування захворювання, а у 16,8% — розвиток побічних проявів. ЧОВ склала 28,9% (95% ДІ 24,3–33,8), у 9,5% випадків вдалося досягнути повної відповіді на лікування та ще у 19,5% — часткової. При медіані спостереження 56,3 місяця (51,2–65,3) медіана ЗВ у загальній популяції сягала 11,3 місяця (95% ДІ 9,7–13,1; рис. 1А). При цьому кращі результати отримано у пацієнтів із високим рівнем експресії PD-L1 (рис. 1Б).

ЧОВ склала 28,9% у загальній популяції та була більш ніж удвічі вищою у пацієнтів із високим рівнем експресії PD-L1 порівняно з пацієнтами із негативним PD-L1 статусом (47,3 проти 20,7%).

При оцінюванні рентгенологічних даних зменшення розміру пухлини виявлено у 58,7% пацієнтів, з них у 41,1% вогнище зменшилося більш ніж на 30%, а у 27,2% — більш ніж на 60%. Варто зауважити, що кращі показники зафіксовано у пацієнтів з позитивним PD-L1 статусом (рис. 2).

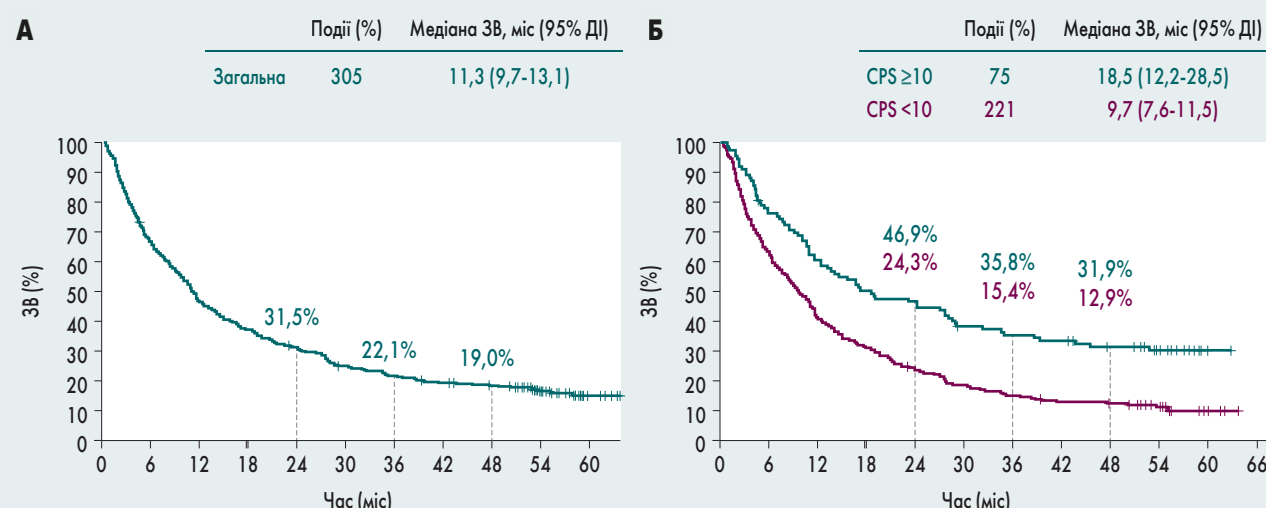
Медіана тривалості відповіді становила 33,4 місяця у загальній популяції, 21,2 місяця — у пацієнтів із негативним PD-L1 статусом, а в осіб із високим рівнем експресії PD-L1 медіана тривалості відповіді досягнута не була.

У більшості учасників дослідження побічні явища, пов'язані з застосуванням пембролізумабу, були нетяжкими. До них належали свербіж (18,4%), підвищена втомлюваність (18,1%), висип (12,2%), зниження апетиту (10,8%), гіпотиреоз (10,0%), діарея (9,2%) та нудота (8,6%). Побічні явища ≥3 ступеня тяжкості спостерігали у 21,1% хворих, які отримували пембролізумаб (P.H. O'Donnell, 2021).

Таким чином, монотерапія пембролізумабом у 1-й лінії продовжує демонструвати стійку протипухлинну активність через 5 років з моменту включення останнього пацієнта у дослідження з ЧОВ 28,9%, медіаною тривалості відповіді 33,4 місяця та медіаною ЗВ 11,3 місяця. Пацієнти з високим рівнем експресії PD-L1 мають вищу та тривалішу відповідь на лікування. Профіль безпеки пембролізумабу у дослідженні KEYNOTE-052 не відрізнявся від такого у попередніх дослідженнях препарату. Отримані дані свідчать на користь застосування пембролізумабу як препарату 1-ї лінії у пацієнтів із місцево-поширеною та метастатичною уrogenітальною карциномою, яким протипоказане призначення платиновмісної ХТ.

Завдяки появі нових безпечніших та ефективніших лікарських засобів і можливості залучення пацієнтів до клінічних досліджень лікування PCM в Україні з кожним роком стає успішнішим та доступнішим.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



CPS – Combined Positive Score – показник, який відображає експресію PD-L1, розраховується як відношення кількості PD-L1-клітин (ракових клітин, лімфоцитів, макрофагів) до загальної кількості життєдатних пухлинних клітин, помножене на 100.

Рис. 1. Розрахунок ЗВ за методом Каплана – Маєра у загальній популяції хворих (А) та у групах хворих із різним PD-L1 статусом (Б)

Нелегкий шлях, перспективи, успіхи у лікуванні лімфом в Україні

3 нагоди Всесвітнього дня боротьби з лімфомами

Лімфома – це хвороба, яка у багатьох людей досі асоціюється з виразком. Проте за останні 20 років відбувся значний прогрес у лікуванні лімфом, стали доступними інноваційні лікарські засоби, змінилися підходи до ведення таких пацієнтів. Лімфома стала виліковною, і чим раніше діагностувати хворобу, тим вищий шанс на повне одужання.

15 вересня відзначають Всесвітній день боротьби з лімфомами. У цей день щорічно проводяться заходи щодо підвищення обізнаності населення про хворобу, навчальні заходи для лікарів, пресконференції тощо. Останнім часом в Україні відбуваються значні зміни щодо забезпеченості хворих на лімфому інноваційним лікуванням, відновили активність і запрацювали нові медичні центри, у яких проводять трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) за кошт державного бюджету. Про позитивні зміни у лікуванні пацієнтів з лімфомами, невідомі проблеми та можливі шляхи їх вирішення нашої редакції розповіли експерти, які щодня працюють із такими хворими, докладають неабияких зусиль до розвитку онкогематологічної допомоги в Україні, для яких одужання пацієнта є найвищою подякою за наполегливу працю.



Анатоліївна Крячок.

Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина

Історія розвитку терапії лімфом: учора, сьогодні та завтра

В історичному плані найпершим методом лікування лімфом була хіміотерапія (ХТ), яка стала золотим стандартом лікування таких хворих на кілька десятиріч років. Проте близько 20 років тому розроблено новий клас лікарських засобів із принципово іншим, ніж у ХТ, механізмом дії – таргетні препарати. На відміну від цитостатиків, які впливають на усі клітини, що діляться, таргетні препарати діють лише на клітини з певними характеристиками. Перше моноклональне анти-CD20 антитіло впливає лише на В-лімфоцити, які утворюють пухлинний клон при неходжкінських лімфомах у 90% випадків. Впровадження першого таргетного препарату призвело до революційних змін у лікуванні лімфом: ефективність терапії підвищилася на 30%. Згодом з'явилися нові моноклональні антитіла проти інших антигенів на поверхні клітин, які є субстратами хвороби при інших підваріантах лімфом. Наступним кроком у лікуванні лімфому Ходжкіна стало розроблення антитілоасоційованих хіміопрепаратів (наприклад, брентуксимабу ведотин, який є кон'югатом антитіла з цитостатичним агентом). Пошуки та розробки інших препаратів, що не є цитостатиками, призвели до появи імуномодуючих агентів, які зараз також використовують для лікування деяких підваріантів лімфом. Аналізуючи шлях розвитку терапії лімфом можна зробити висновок, що за останні кілька років відбулися революційні зміни, коли стали доступними ліки з більш селективною дією. У більшості випадків інноваційні препарати застосовують з хіміотерапевтичними агентами, кортикостероїдами, які потенціюють дію один одного. Зараз настала нова ера в лікуванні лімфом – ера інноваційних препаратів.

Роль променевої терапії, яка домінувала у лікуванні лімфому Ходжкіна ще 30-40 років тому, сьогодні істотно зменшилася. Це пов'язано з виникненням негативних віддалених наслідків специфічного лікування лімфом з боку серцево-судинної, дихальної та репродуктивної систем. Так, у структурі причин смертності пацієнтів, яким раніше проводилася променева терапія, переважали ураження серцево-судинної системи та легень, а не сама лімфома. Тому сучасна стратегія лікування лімфом спрямована на мінімізацію показань, станів, при яких призначається променева терапія, зменшення дози опромінення та використання апаратів нового покоління.

Невідомі проблеми діагностики та лікування лімфом

Сьогодні у всьому світі щодо діагностики лімфоїдних неоплазій керуються рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016), згідно з якими сучасна діагностика лімфом включає гістологічне, імуногістохімічне, цитогенетичне, молекулярно-генетичне дослідження, генне секвенування. В Україні у 100% пацієнтів з лімфою проводиться гістологічне дослідження, близько 90% – імуногістохімічне, однак доступність решти методів діагностики обмежена через відсутність державного фінансування. Частково ці методи доступні у приватних лабораторіях, деяких наукових установах. Що стосується лікування, то хворі з лімфомами на 100% забезпечені базовими хіміотерапевтичними препаратами коштом державного бюджету, в Національному інституті раку також повністю покрита потреба у анти-CD20 моноклональних антитілах – препаратах для лікування В-клітинних неходжкінських лімфом. Деякі інші інноваційні лікарські засоби для таргетної терапії, імунотерапії є дорогими, і, на жаль, не закуповуються державою. Ця проблема існує не лише в Україні. Однак наявна програма договорів керованого доступу, яка активно практикується в інших розвинених країнах світу. У рамках програми держава веде перемови з компанією-виробником, узгоджує спеціальну вартість препарату для країни. Це дозволяє закупити достатньо велику кількість ліків для пацієнтів. Ще однією

опцією програми є те, що держава може оплатити лікарський засіб у разі ефективного лікування. У вересні цього року Верховна Рада України прийняла постанову про впровадження практики договорів керованого доступу в нашій країні.

Саме фармацевтичні компанії роблять великий внесок у реалізацію програми договорів керованого доступу. Та найбільшим їхнім внеском є ініціювання програм підтримки пацієнтів. Наприклад, компанія Takeda організувала програму для пацієнтів, у рамках якої хворі на лімфому Ходжкіна після визначення їх фінансової спроможності могли отримати дорогий та ефективний препарат брентуксимабу ведотин на увесь курс лікування (до 16 циклів) за рахунок компанії, оплативши вартість лише одного флакона (або взагалі безкоштовно). Така практика дає шанс хворим на лімфому досягти ремісії. Фармацевтичні компанії також роблять значний внесок у діагностичну галузь в рамках окремих проєктів. Зокрема, компанія Takeda фінансувала проведення позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) у хворих на лімфому Ходжкіна.

Також не можна не згадати про просвітницьку роль компаній, що систематично організовують та підтримують проведення вебінарів, майстер-класів, конференцій, на яких лікарі мають змогу отримати найактуальнішу інформацію, ознайомитися з сучасними клінічними настановами та новими підходами до лікування.

Трансплантація кісткового мозку в Україні

Історія трансплантології в Україні сягає 2000 р., коли аутологічну ТГСК почали проводити у Київському центрі трансплантації кісткового мозку. На сьогодні ця установа має найбільший досвід виконання процедури. У Національному інституті раку аутологічну ТГСК дітям виконували з 2002 р., дорослим пацієнтам – з 2016 р. Однак все це відбувалося за рахунок ресурсів пацієнта та медичної установи. Зараз трансплантологія в Україні набирає швидких обертів. У 2020 р. держава підтримала та фінансувала проєкт, за яким у 5 українських медичних центрах виконується аутологічна ТГСК коштом державного бюджету. Надалі фінансування проєкту продовжуватиметься. На сьогодні в Україні уже

проведено три алогенні ТГСК – одна у Київському центрі трансплантації кісткового мозку (від родинного донора) та дві у Черкаському обласному онкодиспансері (від неродинного донора). Слід зазначити, що усі інші хворі, які потребують алогенної ТГСК, отримують її за кордоном за кошти державного бюджету за направленням лікуючого лікаря та рішенням експертної групи Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України при визначенні медичних показань та відсутності протипоказань. Збільшення кількості алогенних ТГСК в Україні дозволить залишити ці кошти всередині країни та сприяти подальшому розвитку такого інноваційного та високотехнологічного методу лікування.



Професор кафедри гематології та трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), завідувачка відділення гематології Медичного центру імені Ю.П. Спіженка, доктор медичних наук Тетяна Петрівна Перехрестенко.

Проблеми, з якими стикається пацієнт після встановлення діагнозу лімфома

Першою проблемою, з якою стикається пацієнт після встановлення діагнозу лімфома, є обмежений доступ до ПЕТ-КТ: необхідність попереднього запису із подальшим тривалим очікуванням, недостатня кількість установ, де виконується дослідження. Так, при лімфомі Ходжкіна, дифузній В-великоклітинній лімфомі та інших агресивних підваріантах лімфому потрібне проведення ПЕТ-КТ. Зокрема, при лімфомі Ходжкіна після двох курсів лікування необхідно виконати рестадіювання хвороби, і результати ПЕТ-КТ визначають подальший план ведення хворого.

Слід відзначити, що на етапі ініціації лікування пацієнти з лімфомами повністю забезпечені необхідними лікарськими засобами для терапії 1-ї лінії. 21 вересня цього року був прийнятий Закон України № 4662 «Про внесення змін до Закону України «Про публічні

закупівлі» та інших законів України щодо закупівель лікарських засобів за договорами керованого доступу», який уможливує отримання особами з онкологічною патологією та орфанними захворюваннями дорогих та інноваційних лікарських засобів за врегульованими та нижчими за ринкові цінами. Перед укладанням договорів керованого доступу проводиться державна оцінка медичних технологій, яка зважає усі переваги та ризики того чи іншого препарату. На сьогодні певні фармацевтичні компанії подали до розгляду досє щодо різних препаратів, у тому числі для лікування онкогематологічних хворих. Прийняття цього закону є важливим кроком і дає надію, що онкогематологічні пацієнти будуть безперервно забезпеченні найсучаснішими лікарськими засобами.



Голова Всеукраїнської громадської організації «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями» Валентина Іванівна Юрчишина.

Онкогематологія в Україні: ключові проблеми, які потребують вирішення

З точки зору нашої пацієнтської організації, на сьогодні існують такі гострі питання, як:

- збільшення державного фінансування на закупівлю таргетних препаратів останнього покоління й високоефективних імунотерапевтичних препаратів. Слід підкреслити, що, на думку експертів, використання найбільш високоефективних інноваційних препаратів дозволить не тільки досягнути кращих результатів у терапії пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, а й надасть можливість раціонально використати бюджетні кошти;
- доступність інформації для пацієнтів онкогематологічного профілю щодо пакета медичних послуг у межах програми медичних гарантій (безкоштовні діагностичні та лікувальні послуги), оплати яких забезпечує Національна служба здоров'я України;
- підвищення рівня онконастороженості лікарів первинної ланки (сімейних лікарів, терапевтів) і лікарів вузької спеціалізації, що дає змогу вирішити проблеми ранньої діагностики та своєчасного виявлення злоякісних новоутворень;
- постійне підвищення рівня кваліфікації лікарів-онкогематологів, особливо в регіональних гематологічних та онкоцентрах, де проходять лікування онкогематологічні хворі.

Роль фармацевтичних компаній у розвитку онкогематології в Україні

Фармацевтичні компанії мають велике значення у розвитку онкогематології в Україні. Насамперед вони розробляють і впроваджують новітні високоефективні препарати 1-ї та 2-ї лінії лікування, які дають можливість пацієнтам отримувати сучасну терапію та завдяки цьому не здійснювати додаткових витрат на лікування. Врешті-решт для держави

вигідніше використовувати дорогі ліки, ніж потім витратити значно більші кошти на реабілітацію людини або пенсію з інвалідності.

Однак хотілось би, щоб фармацевтичні компанії звертали увагу та брали безпосередню участь у програмах підтримки пацієнтів, зокрема:

- щодо безкоштовних обстежень, у тому числі ПЕТ-КТ, що необхідно як на початку, так і під час проведення терапії. Це зменшить фінансове навантаження на хворого, оскільки державним бюджетом такі витрати не передбачаються;
- щодо здешевлення курсів хімотерапії (наприклад, отримання 2-го чи 3-го препарату безкоштовно);
- інформаційно-просвітницькій діяльності для пацієнтів усієї України, яку проводить наша асоціація. Така діяльність асоціації в умовах обмежень, викликаних протиепідемічними заходами, як показала практика, нині є вкрай необхідною.

Успіхи трансплантології

Зараз українська трансплантологія розвивається в межах пілотного проекту МОЗ, який передбачає зміну фінансового механізму щодо проведення трансплантації. Тепер міністерство укладає договори із закладами охорони здоров'я і покриває усі видатки на кожну проведену трансплантацію. Тарифи також передбачають можливість покращення матеріально-технічного забезпечення закладів охорони здоров'я.

Протягом минулого року до пілотного проекту розвитку трансплантації кісткового мозку в Україні додатково приєдналися 3 медичні заклади, які стали центрами трансплантації. Разом із першими учасниками проекту кількість центрів сягнула шести. Чотири центри розташовані у Києві, один — у Львові та ще один — у Черкасах. Центрами трансплантації кісткового мозку у 2020 р. стали такі медичні заклади:

- Національна дитяча спеціалізована лікарня МОЗ України «Охматдит»;
- Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України у м. Львів;
- Київський центр трансплантації кісткового мозку;
- Національний інститут раку;
- Київський обласний онкодиспансер;
- Черкаський обласний онкодиспансер.

За даними МОЗ за 2020 р., в Україні здійснили 204 операції з трансплантації кісткового мозку, ще 182 пацієнти були направлені на лікування за кордон. МОЗ наголошує, що кількість пацієнтів, направлених за кордон, значно більша за показники минулих років. Враховуючи, що вартість трансплантації кісткового мозку за кордоном перевищує українську майже вдвічі, МОЗ планує значно збільшити кількість процедур в Україні у 2021 р.

Слід зазначити, що проведення трансплантації кісткового мозку потребує подальшого супроводу пацієнта, від чого значно залежить успішний результат. Після здійснення процедури пацієнт повертається додому, де, на жаль, сімейний лікар та інші лікарі не беруть на себе відповідальність щодо нагляду за ним, мотивуючи це тим, що такий нагляд повинен здійснюватися центром, у якому була здійснена трансплантація.



Керівник трансплантативної групи для дорослих відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ) Євген Вікторович Кушевий.

Стан щодо трансплантації кісткового мозку в Україні

Протягом останніх років в Україні спостерігається істотне покращення ситуації щодо трансплантації кісткового мозку. За відносно короткий час було відкрито кілька медичних центрів, у яких проводять ТГСК як дорослим, так і дітям. Так, станом на 2016 р. Національний інститут раку був лише другим центром в Україні, де виконувалася ТГСК дорослим пацієнтам, сьогодні таких закладів уже 5. Відновлена активність щодо алогенної ТГСК, зокрема вперше була виконана трансплантація від неродинного донора із світового реєстру. Крім того, на сьогодні існує державна програма фінансування, що зробила цю процедуру доступною для пацієнтів. З одного боку, Україна поки відстає від інших європейських країн за кількістю медичних центрів і трансплантологічною активністю, але з іншого — зараз у нашій державі спостерігається стрімкий прогрес галузі.

Наразі необхідно збільшувати кількість медичних центрів, у яких виконуватимуть ТГСК. Однак це означає не лише відкриття нових приміщень з обладнанням, а й наповнення їх кваліфікованими кадрами. Для цього необхідно навчати медичний персонал, відправляти його для стажування в інші країни. Для ефективної роботи центрів трансплантації потрібна налагоджена інфраструктура та співпраця з іншими галузями та фахівцями: мікробіологічною службою, лабораторіями, променевими терапевтами, гістологами тощо.

Ще однією проблемою є те, що потенційні кандидати на трансплантацію кісткового мозку не проходять усіх необхідних обстежень, які дозволяють встановити групу ризику та наявність показання до трансплантації. Крім того, у багатьох гематологічних клініках хворі на гострий лейкоз не отримують адекватну первинну терапію, яка має високий рівень складності, що подібна до алогенної ТГСК. Як наслідок — чимало потенційних кандидатів на ТГСК не доживають до неї.

Ще однією умовою для подальшого розвитку галузі є функціонування реєстру донорів. Зараз в Україні наявний недержавний реєстр, який уже визнаний державою та підтримується МОЗ України. Проте він потребує державної підтримки, проведення кампаній щодо заохочення українців ставати донорами кісткового мозку для подальшого формування національного реєстру донорів.

Таким чином, основними досягненнями галузі трансплантації кісткового мозку є збільшення кількості центрів, створення життєздатного реєстру донорів для алогенних неродинних ТГСК і, що найважливіше, впровадження програми фінансування для українських пацієнтів, яким ця процедура життєво необхідна.



Головний лікар комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер» Віктор Володимирович Парамонов.

Досвід ТГСК у нових реаліях

Перші спроби трансплантації кісткового мозку здійснювали ще в 1950-х рр. Однак це були поодинокі випадки. Новітній етап історії трансплантації кісткового мозку розпочався лише в кінці 2019 р., коли з'явилися акредитовані за європейськими стандартами лабораторії, стали доступні високотехнологічні обстеження за допомогою сучасного обладнання, інноваційні та дуже дорогі ліки коштом державного бюджету. Це дозволило окреслити нові перспективи розвитку у цьому напрямі.

Що стосується Черкаського обласного онкологічного диспансеру, то з кінця 2019 р. було виконано 52 ТГСК, що уже є дуже добрим результатом. Слід зазначити, що з 52 пацієнтів, яким була виконана трансплантація, щонайменше 90% мали поганий прогноз із летальним результатом протягом кількох місяців/років. Однак завдяки проведеній трансплантації ці люди зараз живі та мають нормальне кровотворення. Зараз ці пацієнти перебувають під ретельним наглядом і забезпеченні необхідними обстеженнями та ліками за кошти держави. Більша частина хворих — молоді люди працездатного віку, які отримали шанс на якісне життя саме завдяки проведенню ТГСК.

Наразі необхідно збільшити кількість медичних закладів, де б виконувалася ця процедура, щоб забезпечити усю потребу українських пацієнтів. Щорічно в Україні близько 3 тис. осіб потребують ТГСК, і це є цільовим показником кількості трансплантацій у найближчому майбутньому. І держава готова до такого кроку. Зокрема, функціонує пілотний проект МОЗ України, у проекті держбюджету на 2022 р. майже у 1,5 разу збільшене фінансування на цю галузь, ми отримали доступ до реєстру потенційних донорів. Тобто роль держави, зокрема МОЗ України, Верховної Ради України, у розвитку трансплантації є колосальною. Завдяки нещодавнім змінам істотно спростилися механізми фінансування, і медичні заклади почали отримувати кошти для потреб пацієнтів прямо від МОЗ України, а не через велику кількість інстанцій.

Ще 2 роки тому важко було уявити, що в Україні буде налагоджена система проведення ТГСК. Сьогодні вона стала реальністю, а з такими темпами ще через 1-2 роки — рутинною медичною практикою.

Отже, за один рік Україна зробила значний крок у напрямі підвищення доступності інноваційного лікування для пацієнтів з лімфомами. Наразі існують передумови для його подальшого розвитку. Завдяки активній співпраці медичних установ, пацієнтських організацій, фармацевтичних компаній, органів державної влади реально досягти високого рівня медичної допомоги пацієнтам з лімфомами, який відповідатиме світовим стандартам і максимально забезпечить потребу населення у ТГСК й інноваційних препаратах.

Підготувала Ілона Цюпа



Значення даратумумабу у підтримці якості життя пацієнтів з множинною мієломою

Розроблення та впровадження нових методів лікування множинної мієломи (ММ), зокрема застосування моноклональних антитіл (даратумумабу), істотно підвищили виживаність пацієнтів, що підтверджують результати рандомізованих досліджень. Однак у розрізі сучасних тенденцій в медицині вплив лікарського засобу чи іншого методу лікування на якість життя хворого є новим критерієм оцінювання ефективності лікування. За останні роки збільшилася кількість досліджень, у яких вчені аналізують динаміку зміни якості життя пацієнтів на тлі терапії різних нозологій, базуючись на результатах спеціально розроблених опитувальників для пацієнтів. Цей тренд торкнувся і ММ, у діагностиці та лікуванні якої за дуже короткий період відбувся значний прогрес.



Л.В. Михальська

Незважаючи на досягнення у лікуванні, ММ залишається невиліковним захворюванням, що чинить значний негативний вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (Health-related Quality of Life, HRQoL). Пацієнтам з рецидивуючою/рефрактерною ММ (ppMM) для зменшення тягара захворювання багаторазово призначають лікування. Однак саме лікування також може асоціюватися з проблемами, які негативно впливають на якість життя, включаючи соціальне функціонування, емоційний і фізичний комфорт та фінансове навантаження. Результати, повідомлені пацієнтами (Patient-reported Outcomes, PROs), дають більш повне уявлення про HRQoL, тому при оцінюванні здатності нових схем лікування зменшити страждання пацієнтів з ММ разом із класичними критеріями ефективності та безпеки слід враховувати PROs (M.R. LeBlanc et al., 2019).

Пацієнти з уперше діагностованою ММ, як правило, мають симптоми, асоційовані з поганим показником HRQoL, тому у них покращення HRQoL є важливою метою терапії (R. Baz et al., 2015). На протидію цьому пацієнти з ppMM перебувають під ретельним контролем, щоб виявити рецидив на ранньому етапі та втрутитися до того, як хвороба стане симптомною. У цієї категорії пацієнтів оптимальним є таке лікування, яке забезпечить нову ремісію без негативного впливу на HRQoL (P. Sonneveld, 2017).

ММ — це насамперед захворювання літніх людей, для яких вибір лікування може бути ускладнений наявністю супутньої патології (цукровий діабет, серцево-судинні захворювання). У цьому аспекті PROs дають цінну інформацію, яка доповнює основні клінічні кінцеві точки та має значення у прийнятті клінічних рішень (C. Ramsenthaler et al., 2012; 2016; M.R. LeBlanc et al., 2020; M. de Weers et al., 2011).

Даратумумаб — анти-CD38 моноклональне антитіло з прямою протипухлинною та імуномодулюючою дією. CD38 — трансмембранний глікопротеїн 2 типу, який виконує численні внутрішньоклітинні та позаклітинні функції. Низький рівень експресії CD38 характерний для нормальної лімфоїдної та мієлоїдних клітинних ліній. Білок CD38 експресується на високому рівні на поверхні пухлинних клітин ММ. Даратумумаб знищує клітини мієломи різними шляхами: через комплементозалежну цитотоксичність (Complement Dependent Cytotoxicity, CDC), антитілозалежну клітинну цитотоксичність (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC), антитілозалежний клітинний фагоцитоз (Antibody Dependent Cellular Phagocytosis, ADCP), прямий апоптоз та імуномодулюючу дію (A. Vapatla et al.,

2021). В Україні даратумумаб застосовується для лікування пацієнтів з уперше діагностованою ММ у комбінації з бортезомібом, мелфаланом і преднізолоном, у хворих на ppMM — у монорежимі або комбінації з леналідомідом чи бортезомібом та дексаметазоном.

Перевага комбінацій з даратумумабом у лікуванні хворих на ММ продемонстрована у низці досліджень:

- рандомізоване дослідження III фази POLLUX показало перевагу схеми даратумумаб + леналідомід + преднізолон (D-Rd) за показниками виживаності, глибини відповіді та часткою MRD-негативного статусу порівняно зі схемою без даратумумабу (леналідомід + преднізолон, Rd) у пацієнтів з ppMM;
- рандомізоване дослідження III фази CASTOR продемонструвало перевагу схеми даратумумаб + бортезоміб + дексаметазон (D-Vd) над схемою без даратумумабу (Vd) за показниками виживаності, глибини відповіді та часткою MRD-негативного статусу у хворих на ppMM;
- у рандомізованому дослідженні III фази ALCYONE комбінована терапія з даратумумабом (даратумумаб + бортезоміб + мелфалан + преднізолон, D-VMP) була ефективнішою за схему без даратумумабу (бортезоміб + мелфалан + преднізолон, VMP) за показниками виживаності, глибини відповіді та часткою MRD-негативного статусу у пацієнтів з уперше діагностованою ММ, які не були кандидатами на проведення аутологічної трансплантації стовбурових клітин (ATCK).

Крім основних кінцевих точок досліджень POLLUX, CASTOR та ALCYONE, був проведений аналіз впливу різних схем лікування (з/без даратумумабу) на якість життя хворих. PROs були оцінені як вторинні кінцеві точки та зібрані за допомогою затвердженої Європейською організацією з вивчення і лікування онкологічних захворювань анкети якості життя (EORTC QLQ-C30) та анкети EuroQoL (EQ-5D-5L).

EORTC QLQ-C30 — це специфічний для онкологічних пацієнтів інструмент оцінювання якості життя, який складається із 30 пунктів, що включають 5 функціональних шкал (фізичну, рольову, емоційну, когнітивну та соціальну), 1 шкалу загального стану здоров'я (GHS), 3 шкали симптомів (втома, нудота, блювання та біль) і 6 окремих характеристик (задишка, безсоння, втрата апетиту, запор, діарея та фінансові труднощі). Пацієнти згадували про свій досвід попереднього тижня, і оцінки відображалися на шкалі від 0 до 100.

EQ-5D-5L — це оцінка загального стану здоров'я за 5 показниками: мобільність, здатність до самообслуговування, щоденна активність, наявність болю/дискомфорту та тривоги/депресії, а також дані візуальної аналогової шкали (VAS). Пацієнти

заповнювали анкети перед лікуванням та в 1-й день кожного циклу лікування (у дослідженнях POLLUX та CASTOR).

HRQoL пацієнтів з ppMM у дослідженні POLLUX

Базові характеристики двох груп були добре збалансовані. Середній вік учасників становив 65 років, 11,2% пацієнтів були старшими 75 років, 44,6% осіб мали початковий рівень за ECOG 1.

Вплив лікування на показники EORTC QLQ-C30. Середній час до значного покращення GHS у групах D-Rd та Rd склав 6,6 та 6,5 міс відповідно (відношення ризиків — BP — 1,02; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,81-1,29; P=0,8376), а медіана часу до значного зниження бала GHS — 4,7 міс в обох групах (BP 0,92; 95% ДІ 0,74-1,14; P=0,4250). У більшості моментів оцінювання болю за EORTC QLQ-C30 зміна середнього значення від початкового рівня, обчислена за методом найменших квадратів (Least Squares, LS), була більшою у групі D-Rd, ніж Rd. У кількох часових точках оцінювання болю між циклами 13 та 40 відмічалася значна різниця між групами на користь D-Rd, але більшість змін від початкового рівня були меншими за 5 балів. У всіх точках оцінювання частка пацієнтів, які зазнали значних змін за шкалою GHS порівняно з початковим рівнем, була більшою у групі D-Rd, ніж Rd (різниця була статистично значущою у циклах 10, 11 та 13). Частка пацієнтів з групи D-Rd, які відмітили значні зміни показників когнітивної функції у 5-му циклі лікування, була більшою, ніж у групі Rd. Частка пацієнтів зі значним поліпшенням показників болю у циклі 3, діареї у циклах 3-6 та 11 була більшою при застосуванні D-Rd, ніж Rd. Найбільше пацієнтів відмітили істотні зміни за шкалою болю: 32,6-43,1% пацієнтів у групі D-Rd та 26,8-38,7% хворих у групі Rd спостерігали поліпшення ≥ 10 балів.

Вплив лікування на показники EQ-5D-5L VAS. Середній час до значного покращення EQ-5D-5L VAS у групах D-Rd та Rd склав 6,9 та 9,3 міс відповідно (BP 1,16; 95% ДІ 0,91-1,47; P=0,2349), а середній час до значного зниження показника — 4,9 та 4,7 міс відповідно (BP 0,94; 95% ДІ 0,76-1,17; P=0,5849). Слід зазначити, що величина зміни від початкового рівня не перевищувала 5 балів. Перевага схеми D-Rd над Rd відмічена в усіх часових точках у циклах 4-40. Зміни показників VAS були значними на користь групи D-Rd проти Rd у циклах 11, 13, 14, 15, 34, 40.

Загалом істотного покращення HRQoL порівняно з базовими показниками не спостерігалося. У деяких точках оцінювання виявлено значні відмінності між групами базових показників за EORTC QLQ-C30 GHS, функціональних показників, оцінок симптомів

та EQ-5D-5L VAS. При тривалому лікуванні за схемою D-Rd підтримувалися базові показники HRQoL. Ці результати доповнюють дані про стійке і значне поліпшення виживаності без прогресування, що спостерігається при лікуванні за схемою D-Rd, та підтримують її застосування у пацієнтів з ppMM (T. Plesner et al., 2021).

HRQoL пацієнтів з ppMM у дослідженні CASTOR

Базові характеристики учасників були добре збалансованими. Середній вік хворих — 64 роки. 48,9% пацієнтів мали статус за ECOG 1.

У всіх пацієнтів PROs оцінювали у 1-й день кожного циклу лікування до 8-го циклу для визначення показників HRQoL протягом попередніх 3 тижнів; після циклу 8 оцінювання проводилося лише для пацієнтів групи D-Vd, які продовжували монотерапію даратумумабом.

Вплив лікування на показники EORTC QLQ-C30. Медіана часу до значної зміни GHS у групах D-Vd та Vd становила 5,0 та 5,1 міс відповідно (BP 0,99; 95% ДІ 0,76-1,29; P=0,9163); медіана часу до значного погіршення — 3,5 та 3,7 міс відповідно (BP 0,93; 95% ДІ 0,73-1,20; P=0,5811). Зміни середнього значення LS (95% ДІ) від початкового рівня показників були такими: GHS — 2,2 бала (від -0,5 до 5,0) у групі D-Vd та -0,9 бала (від -4,6 до 2,8) — групі Vd (цикл 8). У циклі 5 зміна середнього значення LS (95% ДІ) від початкового рівня показників була значно вищою у групі Vd порівняно з D-Vd (-4,7 (від -8,5 до 1,0) та 0,9 (від -2,6 до 4,5); P=0,0213 відповідно). На циклі 8, останньому, коли вводили бортезоміб, середня зміна LS від початкового рівня оцінки болю становила -4,7 (від -8,3 до -1,1) у разі використання D-Vd та -1,4 (від -6,3 до 3,6) — Vd. Зміни за функціональною шкалою та шкалою симптомів неістотно відрізнялися між групами в будь-який момент оцінювання, поки пацієнти перебували на лікуванні, а точкові оцінки свідчили на користь схеми D-Vd. Середні зміни від початкового рівня жодного разу не досягали клінічно значущого порога (10 балів) для будь-якої групи. Цикл 8 передбачає відсутність змін стану здоров'я порівняно з базовим. Незважаючи на те що в цілому середні зміни показників під час лікування не досягли клінічно значущого порога, частки окремих пацієнтів зі змінами показників GHS на ≥ 10 балів від початкового рівня коливалися від 21,2 до 32,0% у групі D-Vd та від 28,1 до 29,4% у групі Vd; відмінності між групами не були статистично значущими.

Вплив лікування на показники EQ-5D-5L VAS. Медіана часу до значної зміни показника EQ-5D-5L VAS становила 5 міс в обох групах (BP 1,03; 95% ДІ 0,79-1,35;

P=0,8072), до значного погіршення – 3,7 міс в обох групах (BP 0,97; 95% ДІ 0,75-1,25; P=0,8054). Динаміка показників EQ-5D-5L VAS змінювалася аналогічно до показників EORTC QLQ-C30 зі зміною середнього значення LS від початкового рівня на 1,4 (від -1,0 до 3,7) у групі D-Vd та -2,5 (від -5,6 до 0,7) у групі Vd (P=0,0427) у циклі 8. Різниця показників між групами в інші моменти оцінювання не були значними.

HRQoL після 8-го циклу терапії. Пацієнти з групи D-Vd, які продовжили лікування даратумумабом, повідомили про покращення HRQoL порівняно з початковим рівнем з тенденцією до збільшення середніх значень GHS, болю та показників VAS у наступних циклах лікування. Покращення показників відмічалось на усіх етапах оцінювання у циклах 9-48.

Середні зміни від початкового рівня показників загального стану здоров'я EORTC QLQ-C30, стану функціональності та симптомів, як правило, були подібними між групами і не перевищували 10 балів. У перші 8 циклів терапії якість життя пацієнтів не змінювалася. Після цього пацієнти, які продовжували терапію даратумумабом, повідомили про поліпшення показників GHS та болю. Ці результати доповнюють значні клінічні переваги D-Vd у пацієнтів з ррММ та свідчать на користь застосування схеми у цієї категорії хворих (V. Hungria et al., 2021).

HRQoL пацієнтів з уперше діагностованою ММ у дослідженні ALCYONE

Базові характеристики учасників в обох групах були подібними. Середній вік хворих – 71 рік. Приблизно половина пацієнтів мала статус за ECOG 1.

Анкетування пацієнтів за допомогою EORTC QLQ-C30 та EQ-5D-5L VAS проводилося перед лікуванням, через кожні 3 міс протягом 1-го року та кожні 6 міс після прогресування захворювання. Нижче представлені проміжні результати через 36 міс.

Вплив лікування на показники EORTC QLQ-C30. Через 3 міс зміна середнього значення LS від початкового рівня для GHS становила 7,3 в групі D-VMP та 3,9 в групі VMP. В інші моменти оцінювання різниця між групами не була значною, але точкові оцінки частіше свідчили на користь D-VMP, ніж VMP. Зміна середнього значення LS від початкового рівня була клінічно значущою (тобто ≥ 10 балів) на 9-му, 12, 18 та 30-му місяцях для обох груп лікування, а також на 24-му місяці у групі VMP та 36-му місяці у групі D-VMP. Зміна середнього значення LS порівняно з початковим рівнем для функціональних шкал EORTC QLQ-C30 істотно не відрізнялася між групами лікування. Зміна середнього значення LS порівняно з початковим показником фізичного функціонування була частіше клінічно значущою у групі D-VMP, ніж у групі VMP (6 проти 2 моментів оцінювання). Між групами не було відмінностей у зміні середнього значення LS порівняно з початковими показниками болю, втоми, нудоти/блювання. Точкові оцінки симптомів зазвичай були на користь схеми D-VMP. Поліпшення показників болю було клінічно значущим в усіх точках оцінювання для обох груп лікування, але не було значущим щодо втоми, нудоти та блювання. Загалом частота застосування додаткових лікарських засобів в обох групах була подібною (97,7 та 96,9% пацієнтів у групах D-VMP та VMP відповідно), проте у групі D-VMP частіше, ніж VMP, використовували анагететики (70,8 проти 57,9%) та протизапальні засоби (25,7 проти 14,4%). Найбільша частина пацієнтів зазнала клінічно значущих змін

за шкалою болю, причому 75% пацієнтів у групі D-VMP та 71% пацієнтів у групі VMP повідомили про середню зміну ≥ 10 балів.

Вплив лікування на показники EQ-5D-5L VAS. На 3-му місяці лікування середня різниця LS порівняно з початковим показником EQ-5D-5L VAS у групах D-VMP та VMP становила 7,0 та 3,8 бала відповідно. В інші моменти оцінювання різниця між групами не була істотною. Точкові оцінки показали перевагу схеми D-VMP на 6-му, 9, 18 та 36-му місяці, а групи VMP – на 12-му, 24 та 30-му місяці. Зміна середнього значення LS була клінічно значущою в обох групах на 18-му місяці, у групі VMP на 24-му місяці та у групі D-VMP на 36-му місяці лікування. Частка пацієнтів з клінічно значущим

поліпшенням показників VAS була значно більшою у групі D-VMP на 3-му місяці (54,8 проти 41,3%); відмінності між групами не були значними в інші моменти.

В обох групах спостерігалось поліпшення відносно базового рівня за шкалою EORTC QLQ-C30 GHS, більшістю функціональних шкал, шкал симптомів і EQ-5D-5L VAS. Різниця між групами були значущими для GHS (p=0,0240) та VAS (p=0,0160) на 3-му місяці лікування. Поліпшення показників болю було клінічно значущим в обох групах у всі моменти оцінювання. Когнітивна функція знизилася в обох групах, але величина зниження не мала клінічного значення. Пацієнти з уперше діагностованою ММ, що не були кандидатами на ATCK, продемонстрували раннє та тривале поліпшення HRQoL, включаючи поліпшення

функціонування та симптомів, після лікування D-VMP або VMP (S. Knop et al., 2021).

Висновки

Якість життя є важливим критерієм оцінювання ефективності терапії. Цей показник рідко входить до кінцевих точок рандомізованих досліджень, проте протягом останніх років науковці почали детальніше вивчати вплив лікування на різні аспекти життя пацієнта. Оскільки ММ є невиліковним захворюванням, підтримка адекватної якості життя є важливим напрямом терапії. Даратумумаб показав свою ефективність у рандомізованих клінічних дослідженнях не лише за показниками виживаності, глибини відповіді, а й за PROs.

CP-264486



НОВИЙ ВИМІР ЕФЕКТИВНОСТІ У ТЕРАПІЇ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ

ВБП

45,8

міс^{2**}

зареєстрований

У ВСІХ

лініях

терапії^{1*}

СПРИЯТЛИВИЙ

профіль

безпеки^{1, 3}

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ДАРЗАЛЕКС® (DARZALEX®)

Склад: діюча речовина daratumumab; 1 мл концентрату містить 20 мг даратумумабу; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна; маніт (Е 421); полісорбат 20; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: розчин від безбарвного до жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Даратумумаб. Код АТХ L01X C24.

Клінічні характеристики. Показання. Дарзалекс® призначають:

- у комбінації з бортезомібом, мелфаланом та преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із вперше діагностованою множинною мієломою, які не є кандидатами для аутологічної трансплантації стовбурових клітин;
- як монотерапію для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулювальний засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії;
- у складі комбінованої терапії з леналідомідом та дексаметазоном або бортезомібом і дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози. Дарзалекс® має вводити лікар в умовах доступу до засобів реанімації.

Список літератури: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДАРЗАЛЕКС®, РП UA/18025/01/01, Наказ МОЗ України № 824 від 09.04.2020, зміни внесено Наказом МОЗ України № 1081 від 02.06.2021. 2. Kaufman J.L. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866. 3. Usmani S. et al. Blood. 2016; 128(1): 37-44.

ВБП – виживаність без прогресування. ***DVMP, DRd:** 1 лінія. **DRd, Dvd:** 2+ лінія. **Dara-mono:** 3+ лінія. ****vs** 17,5 міс на Rd при медіані follow-up 48,0 міс.

CP-264486

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ СЛІД ОЗНАЙОМИТИСЯ З ПОВНОЮ ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна» Україна
Київ, вул. Спаська 30а.
Контактний номер телефону: +38 (044) 490 64 64,
факс: +38 (044) 490 64 65

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES of Johnson & Johnson

Здоров'я України

37

Подільські дні онкології: сучасні аспекти діагностики та лікування злоякісних пухлин шкіри, легень, грудної залози у світі

Пошук шляхів підвищення якості діагностики й ефективності схем лікування злоякісних новоутворень стимулює розвиток онкологічної науки. З появою нових даних існує постійна потреба у їх широкому обговоренні у рамках науково-практичних заходів – з'їздів, конгресів тощо. Саме з цією метою 3-4 вересня у м. Кам'янець-Подільський відбулася науково-практична конференція «Подільські дні онкології. Аспекти лікування злоякісних пухлин шкіри, легень, грудної залози в сучасному світі».



Із вступним словом виступив голова підкомітету з питань профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, кандидат медичних наук Валерій Олексійович Зуб. Він розповів про проблеми фінансування онкологічних закладів в Україні,

активну роботу над створенням національних протоколів щодо лікування онкологічних захворювань та над стратегією з контролю злоякісних новоутворень.



Сучасні методики онкопластичних оперативних втручань при раку молочної залози (РМЗ) висвітлив лікар онкохірургічного відділення № 3 Комунального підприємства «Дніпровський обласний клінічний онкологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради В'ячеслав Олександрович Незамай.

— Основними напрямками сучасного хірургічного лікування РМЗ є виконання часткової резекції або онкопластичних втручань і проведення одномоментної та відтермінованої реконструкції після радикальної мастектомії. В основі поняття «онкопластична хірургія молочної залози» лежить поєднання пластичної та реконструктивної хірургії з метою забезпечення адекватного обсягу видалення пухлинної тканини, збереження та покращення естетичного вигляду молочної залози (МЗ). Результати дослідження NSABP-06, проведеного за участю 2160 пацієнток із РМЗ, показали відсутність різниці щодо загальної виживаності та частоти розвитку регіонарних і віддалених метастазів у пацієнток, яким проводили радикальну мастектомію або органозберігаючу операцію без ад'ювантної променевої терапії чи органозберігаючу операцію у поєднанні з ад'ювантною променевою терапією. Однак сьогодні хірурги віддають перевагу органозберігаючим оперативним втручанням над проведенням радикальних втручань (B. Fisher et al., 1994).

Під час виконання органозберігаючих операцій можна користуватися методикою no ink on tumor, в основі якої лежить видалення пухлини разом з прилеглими здоровими тканинами МЗ. Під час операції хірург маркує сторони видаленого препарату відповідно до його розташування у МЗ, забарвлюючи кожну зі сторін у відповідний колір. Після цього вилучений матеріал направляється на гістологічне дослідження з метою визначення наявності пухлинного росту на межах резекції. При позитивному краї резекції слід виконати повторне висічення тканин у відповідній ділянці МЗ, а при негативному гістолог повинен зазначити відстань від пухлини до меж резекції, яка має дорівнювати не менше 1 мм при інвазивній карциномі та не менше 2 мм — при раку *in situ*.

За даними метааналізів L. De La Cruz та співавт. (2016) та A. Losken та співавт. (2014), позитивний край резекції було виявлено у 12% пацієнток, яким проводили онкопластичні операції, та у 21% жінок, яким було виконано

стандартні органозберігаючі операції. Різниця між онкопластичною хірургією та стандартною органозберігаючою операцією полягає у тому, що у першому випадку всі дії спрямовані на зменшення об'єму видаленої тканини МЗ для досягнення максимального естетичного ефекту, а у другому хірург заздалегідь визначає донорську ділянку для подальшого заміщення дефекту.

Частина пацієнток перед оперативним втручанням потребує призначення неoad'ювантної медикаментозної терапії чи гормонотерапії. Після її проведення можливі зменшення пухлини у розмірах чи її повне зникнення. Тому з метою визначення розмірів пухлини до неoad'ювантного лікування та подальшого планування органозберігаючої операції перед початком або під час неoad'ювантної терапії слід використовувати мітки. Виділяють такі види розміток: татуаж шкіри над пухлиною, рентгено- або магнітно-резонансні контрастні маркери та радіоізотопи. За даними J.L. Oh (2007), у пацієнток, в яких було встановлено мітки під час неoad'ювантного лікування, відмічалися менша частота позитивних країв резекції під час операції та вища загальна виживаність порівняно з жінками, яким не було встановлено мітки до неoad'ювантної терапії.

За стандартами виділяють чотири варіанти онкопластичних втручань: звичайна резекція пухлини, онкопластична резекція, онкопластична резекція з мастопексією та онкопластична резекція з редукційною мастопластикою. Вибір втручання залежить від розміру пухлини і МЗ, локалізації пухлини у МЗ, наявності птозу МЗ (W.P. Weber et al., 2017). Виділяють 3 рівні онкопластичних операцій. Перший рівень включає найпростіші операції з видалення тканин МЗ, якщо пухлина займає до 10% об'єму МЗ. Для закриття дефекту тканин МЗ достатньо мобілізувати власну тканину залози. Другий рівень операцій передбачає, що пухлина займає до 20% об'єму МЗ, та полягає у видаленні надлишку шкіри, централізації сосково-ареолярного комплексу та мастопексії. Втручання третього рівня виконується, якщо злоякісне новоутворення займає понад 20% МЗ, воно потребує використання ротованих клаптів з передньої черевної стінки, пахвової ділянки чи торакодорзальних клаптів.

Прикладами сучасних онкопластичних втручань є операції Grizotti, Round block, редукційної мастопластики, проведення яких дозволяє досягти кращого естетичного вигляду МЗ порівняно зі стандартними методиками.

Персоналізований підхід до вибору об'єму операції та застосування сучасних методик онкопластики дозволяють значно покращити якість життя пацієнток після оперативного втручання.



З доповіддю «Вагітність і РМЗ» виступив завідувач хірургічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр», кандидат медичних наук Микола Федорович Анікушко.

— Одним зі злоякісних новоутворень, які діагностують у вагітних, є РМЗ (L.H. Smith et al., 2003).

За даними Американського товариства раку 2019 р., частота РМЗ у віковій групі 20 років становить 1 на 1479 жінок, а 40 років — 1 на 65, це свідчить, що з віком ризик розвитку РМЗ зростає. Крім того, при проведенні аналізу тенденції зростання частоти РМЗ у різних вікових групах з 1975 по 2015 р. відмічалось збільшення кількості хворих на протокову карциному *in situ* (DCIS) серед жінок віком від 20 років, тоді як кількість випадків інвазивної карциноми залишалася стабільною.

Сьогодні РМЗ, пов'язаний з вагітністю, трактується як РМЗ, діагностований під час вагітності та/або у перший рік після пологів (P. Schedin, 2006). У Європі середній термін вагітності, під час якого діагностують РМЗ, складає 21 тиждень. У 21,6% випадків діагноз встановлюється у першому триместрі, у 43,3% — у другому та у 35,1% — у третьому триместрі (S. Aebi et al., 2008). РМЗ, пов'язаний із вагітністю, в середньому діагностується у віці 30-38 років (2/3 випадків виявляють у післяпологовий період, а 1/3 — під час вагітності; C.M. Saunders et al., 1993; J.M. Anderson et al., 1996; R.D. Noyes et al., 1982). Можливими причинами розвитку РМЗ, пов'язаного з вагітністю, є гормональні, імунні чинники та інволютивні процеси. Вагомими факторами ризику розвитку цієї патології є пізня вагітність (у віці старше 35 років), наявність мутацій у генах *BRCA-1*, *BRCA-2* та відмова від грудного вигодовування (R. Ruiz et al., 2017).

Перший триместр вагітності є найкращим періодом для обстеження МЗ, оскільки у цей час ще не почалися гормональні зміни у її залозистій тканині. При пальпації МЗ часто відмічається наявність невеличкого утворення або потовщення, яке не зникає з часом і збільшується в розмірах чи стає щільнішим. Однак фізіологічні зміни МЗ під час вагітності, які включають підвищену щільність і вузлуватість тканин МЗ, можуть призвести до труднощів у клінічній діагностиці та відстроченого встановлення діагнозу. С.Е. Scott-Conner та співавт. (1995) зазначали, що затримка встановлення діагнозу РМЗ, пов'язаного з вагітністю, складала 6 місяців, а J.C. Woo та співавт. (2003) — у середньому 1-2 місяці. J. Nettleton та співавт. (1996) вказували, що відстрочення встановлення діагнозу РМЗ, пов'язаного з вагітністю, на 1, 3 та 6 місяців супроводжувалося зростанням ризику розвитку метастазів у лімфатичних вузлах на 0,9; 2,6 та 5,1% відповідно.

З метою виявлення РМЗ у період вагітності можна проводити мамографію з використанням спеціального рентгенозахисного екрана для захисту живота, оскільки розрахункова доза опромінення плода при мамографії складає 0,007-0,02 сГР і не буде негативно впливати на нього. Однак проведення мамографії не завжди корисне, оскільки наявність великої кількості залозистої тканини може призвести до отримання хибнопозитивних чи хибнонегативних результатів. Проте, за даними B.Y. Ahn та співавт. (2003), аномальні мамограми відмічалися у 13 (86,7%) з 15 пацієнток з РМЗ, пов'язаних із вагітністю.

Незамінним методом для навігаційної біопсії та оцінювання ефективності хіміотерапії є ультразвукове дослідження (УЗД), яке з високою точністю дозволяє

виявити пухлину в МЗ та патологічні зміни в регіонарних лімфатичних вузлах (W.T. Yang et al., 2006).

Проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) МЗ під час вагітності обмежене, оскільки не дає змоги розрізнити злоякісну та фізіологічну гіперваскуляризацію, яка спостерігається у період вагітності та годування груддю. Крім того, контрастна речовина на основі гадолінію має здатність проникати через плаценту та викликати аномалії плода, що було продемонстровано на моделях тварин. Тому у першому триместрі слід уникати МРТ-дослідження, однак допускається його виконання у II та III триместрах при підозрі на метастатичне ураження печінки, головного мозку. При проведенні МРТ у післяпологовий період варто пам'ятати, що у перші 48 годин після процедури слід зціджувати та утилізувати молоко через наявність у ньому гадолінію (K. Rosene-Montella et al., 2006; A.H. Nicklas et al., 2000).

Визначення стадії РМЗ у вагітної відбувається на основі клінічної оцінки розміру пухлини в МЗ, даних УЗД та тонкогальної аспіраційної біопсії (взяття матеріалу для морфологічного дослідження), УЗД органів черевної порожнини, рентгенографії грудної клітки з використанням спеціального захисного екрана для плода та скринінгової неконтрастної МРТ при підозрі на наявність метастазів у печінці, кістках і головному мозку (у II-III триместрах вагітності). Спіральну комп'ютерну томографію й остеосцинтиграфію не виконують (K.M. Hahn et al., 2006; J. Baker et al., 1987).

Інтерпретація результатів тонкогальної аспіраційної біопсії може бути дещо утруднена через наявність проліферативних змін, пов'язаних із вагітністю. Проведення трепанобіопсії з визначенням найпоширеніших імуногістохімічних маркерів є найбільш безпечним і точним методом гістологічного підтвердження діагнозу (K.M. Hahn et al., 2006).

Більшість пухлин, які діагностують у період вагітності, є естроген- і прогестероннегативними. Експресію Her2/neu виявляють у 29-58% пацієнток з РМЗ, пов'язаним із вагітністю. У 75-90% випадків діагностують інвазивну протокову карциному (NST) G3 (низькодиференційована пухлина; H. Tobon et al., 1993; L.P. Middleton et al., 2003; K.M. Hahn et al., 2006).

Згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, 2017), терапія РМЗ, пов'язаного з вагітністю, має бути спрямована на ефективне лікування РМЗ і збереження вагітності без завдання шкоди плоду. Протокол лікування цього онкологічного захворювання має бути максимально наближений до протоколу лікування невагітних, при цьому терапія повинна бути індивідуальною з урахуванням терміну вагітності на момент встановлення діагнозу, бажання пацієнтки та стадії захворювання. Переривання вагітності при встановленні діагнозу РМЗ не покращує прогноз, однак така дія є виправданою, коли вагітність є перешкодою для початку лікування (запропонована схема хіміотерапії чи променева терапія можуть негативно вплинути на плід). Такі ситуації можливі при встановленні діагнозу РМЗ на пізніх стадіях (III-IV) та при виявленні захворювання у першому триместрі (N. Pavlidis et al., 2005).

У літературі наявні дані про збільшення кількості мимовільних абортів при проведенні мастектомії під загальною анестезією. Однак сьогодні є клініки, які мають великий досвід з ведення таких пацієнток, що зводить ризик до мінімуму. Раніше мастектомію рекомендували проводити у термін 22-25 тижнів, однак сьогодні можна безпечно оперувати таких пацієнток у 15-16 тижнів при забезпеченні необхідної підготовки плаценти (P.G. Duncan et al., 1986; R.I. Mazze et al., 1989).

За даними Національної онкології мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2021), у I триместрі слід обговорити з жінкою продовження вагітності чи її переривання. У II-III триместрах вагітності рекомендовано проводити мастектомію чи органозберігаюче втручання, аксілярне стадіювання, далі — ад'ювантну терапію.

Виконання органозберігаючого хірургічного втручання на МЗ є технічно можливим, однак потребує призначення післяопераційної променевої терапії. Проте слід враховувати той факт, що чим ближче матка знаходиться до діафрагми, тим більша ймовірність

ураження плода під час променевої терапії. Тому, як правило, променеву терапію проводять у післяпологовий період (H.M. Kuerer et al., 2002; K. Annane et al., 2005).

При діагностиці РМЗ у I триместрі рекомендовано виконувати модифіковану радикальну мастектомію з відстроченням подальшої хіміотерапії до II чи III триместру або після пологів. У пацієнток з РМЗ у II та III триместрі є ширший вибір терміну проведення операції.

Щодо хіміотерапії під час вагітності, то більша частина хіміотерапевтичних препаратів належать до категорії D. При їх застосуванні існує потенційний ризик для плода, проте у деяких ситуаціях, пов'язаних із загрозою для життя пацієнтки, використання цих лікарських засобів може бути обґрунтованим. При проведенні хіміотерапії важливо правильно вибирати дозу препарату. У вагітних цей процес ускладнюється у зв'язку зі зміною об'єму плазми, функції печінки та нирок чи концентрації альбуміну. Крім того, амніотична рідина має здатність подовжувати тривалість дії лікарських засобів. Тератогенний ефект залежить від початку прийому та природи хіміотерапевтичного засобу (D.C. Doll et al., 1989; A.E. Ring et al., 2005). Схема на основі антрациклінів є найбільш безпечною та переносимою у II та III триместрах вагітності. Метотрексат протипоказаний через розвиток вад плода та аборт. Тамоксифен не слід застосовувати під час вагітності через потенційний ризик для плода (R.J. Isaacs et al., 2001). За даними Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США, трастузумаб слід призначати після ретельного оцінювання ризику та користі, оскільки повідомлялося про випадки олігогідрамніону й ангідрамніону при його застосуванні (M. De Santis et al., 2000; A.M. Gonzalez-Angulo et al., 2004; W.J. Watson et al., 2005). Варто уникати проведення хіміотерапії за 3-4 тижні до пологів з метою зниження ризику розвитку інфекційних захворювань і кровотеч через панцитопенію.

Ризик мимовільного аборту чи вад розвитку при прийомі хіміотерапевтичних засобів вагітною у I триместрі становить >17%, а у II та III триместрах — 1,3% (D.C. Doll et al., 1989; A.E. Ring et al., 2005).

Протиплодні засоби (дексаметазон, ондансетрон і лоразепам) можна призначати під час вагітності (K.M. Hahn et al., 2006; K.R. Schibler et al., 1998; G.G. Briggs et al., 1998). Під час проведення хіміотерапії необхідне ретельне спостереження за вагітними: проведення базового УЗД, оцінювання росту плода перед кожним циклом хіміотерапії, амніоцентезу (коли у плода є ризик аномалії каріотипу) та доплерографія судин пуповини (при затримці внутрішньоутробного розвитку плода, маловодді чи тяжкій анемії; S. Loibl et al., 2006; J.S. Dunn et al., 1999; R.F. Lamont et al., 2003).

Таким чином, РМЗ — найчастіше діагностована онкопатологія під час вагітності, діагностика якої нерідко відстрочується через фізіологічні зміни в МЗ, що потребує персоналізованого підходу до ведення таких пацієнток.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри і м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Марія Миколаївна Кукушкіна висвітлює тему оптимальних підходів до лікування метастатичної меланоми шкіри.

— При виборі тактики діагностики та лікування метастатичної меланоми шкіри лікарі-практики можуть використовувати як європейські, так і американські настанови, що мають багато спільних та відмінних положень, врахування яких є важливим при прийнятті остаточного клінічного рішення щодо конкретного пацієнта.

У європейських рекомендаціях (Європейського товариства медичної онкології, ESMO; Європейської асоціації дерматоонкологів, EADO) зазначено: якщо товщина меланоми <0,8 мм, не варто виконувати візуалізацію. Однак у настановах NCCN йдеться про те, що слід проводити УЗД лімфатичних вузлів через можливу наявність приблизно у 5% хворих метастазів у лімфатичних вузлах.

У рекомендаціях ESMO вказано, що якщо товщина меланоми >0,8 мм чи <0,8 мм із виразками на поверхні,

то пацієнтам обов'язково проводиться УЗД лімфатичних вузлів, а за наявності показань — комп'ютерна томографія (КТ)/позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ) і МРТ головного мозку опціонально. При III стадії починати терапію без попереднього оцінювання поширеності захворювання забороняється. Слід провести КТ органів грудної клітки, черевної порожнини, малого таза і МРТ головного мозку. При IV стадії захворювання необхідно виконати КТ/ПЕТ-КТ і МРТ головного мозку та визначити рівень лактатдегідрогенази.

Щодо молекулярно-генетичних досліджень при меланомі шкіри, то майже у 50% таких пацієнтів наявна мутація *BRAF*. Згідно з настановами EADO, у пацієнтів з III та IV стадіями захворювання рекомендовані дослідження на виявлення мутацій *BRAF* та *NRAS*, які є взаємовиключними. Мутації *C-kit* зустрічаються дуже рідко. Визначення інгібіторів білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) не рекомендується при призначенні імунотерапії, оскільки навіть у разі повної відсутності експресії PD-1 відповідь на терапію може складати 15% (J. Sosman, 2011).

У лікуванні меланоми шкіри сьогодні використовують інгібітори *BRAF* і *MEK* та імунотерапію. При проведенні таргетної терапії застосовують комбінацію лікарських засобів у зв'язку з високою частотою резистентності до монотерапії цими препаратами. Згідно з європейськими та американськими настановами, як ад'ювантну терапію після радикального хірургічного втручання у пацієнтів з III стадією меланоми шкіри за наявності мутації *BRAF* можна призначати таргетну терапію (дабрафеніб, траметиніб) чи імунопрепарати (ніволумаб, пембролізумаб). У цьому випадку вибір тактики лікування залежить від зручності прийому препаратів для пацієнта, наявності супутньої патології та профілю токсичності. Застосування вемурафенібу, іпіліумабу, інтерферонів і променевої терапії у рутинній практиці не рекомендується. Пацієнтам з відсутністю мутації *BRAF* може бути запропонована тільки імунотерапія.

У європейських рекомендаціях зазначено, що при IV стадії захворювання у першій лінії слід надавати перевагу анти-PD-1 терапії. Однак якщо у пацієнта відмічається швидке прогресування захворювання, перевагу слід надавати таргетним препаратам. Зареєстровано 3 комбінації *BRAF*- і *MEK*-інгібіторів, які можна використовувати у цієї групи пацієнтів: вемурафеніб + кобіметиніб; дабрафеніб + траметиніб; енкафеніб + бініметиніб. Потрійна терапія (вемурафеніб у поєднанні з кобіметинібом та атезоліумабом) схвалена тільки у США. В окремих випадках може бути розглянуто призначення анти-CTLA4 препарату (іпіліумаб). Використання талімогену лагерпарепвеку (T-VEC) можливе за наявності у пацієнта метастазів у шкірі, підшкірній жировій клітковині та регіонарних лімфатичних вузлах.

У рекомендаціях ESMO також вказано: якщо пацієнт отримує таргетну терапію та у нього не відмічається прогресування захворювання чи непереносимості препарату, немає потреби у подальшому переході на імунотерапію. Крім того, не рекомендовано поєднувати таргетну й анти-PD-1 терапію та припиняти таргетну терапію після досягнення контролю захворювання.

Критеріями припинення імунотерапії є отримання повної імунної відповіді (тривалість імунотерапії складала не менше 6 місяців з подальшим підтвердженням повної імунної відповіді методами візуалізації) чи часткової імунної відповіді (після 2 років терапії; як варіант може обговорюватися після 6 місяців імунотерапії й повної патоморфологічної/метаболическої відповіді).

Отже, при виборі методів діагностики та лікування пацієнтів з метастатичною меланою шкіри варто керуватися сучасними стандартами, враховуючи фінансові можливості й індивідуальні особливості пацієнта.

Обговорення сучасних настанов та отримання безцінного досвіду від провідних фахівців онкологічної служби в Україні дозволило учасникам науково-практичної конференції знайти відповіді на дискусійні питання діагностики та лікування злоякісних пухлин шкіри, легень і МЗ.

Підготувала **Ірина Неміш**

АДЦЕТРИС® вже рекомендований для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованою CD30+ лімфою Ходжкіна IV стадії у поєднанні з AVD¹



АДЦЕТРИС® + AVD забезпечив вищу ефективність, за показником модифікованого ВБП, ніж ABVD (співвідношення ризиків (згідно IRF): 0,77 [95% ДІ: 0.60, 0.98; P=0.035])^{1,2}

Із АДЦЕТРИС® + AVD на 33% менше пацієнтів отримували подальшу хіміотерапію, на 22% менше пацієнтів потребували ВДТ + трансплантацію стовбурових клітин²

АДЦЕТРИС® + AVD асоціювався з прийнятним профілем переносимості²

Первинна профілактика за допомогою Г-КСФ рекомендована всім пацієнтам, які лікуються АДЦЕТРИС® + AVD¹



ONCOLOGY

АДЦЕТРИС®
брентуксимабу ведотин
НЕСЕ
Надію НА КРАЩЕ

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®. Діюча речовина: брентуксимабу ведотин; 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину; 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Брентуксимабу ведотин. Код АТХ L01X C12. **Показання:** Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30-позитивною лімфою Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (AVD). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфому Ходжкіна: після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Адцетрис® в комбінації з циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (CHP) показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованою системною анапластичною великоклітинною лімфою (sALCL). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфою (sALCL). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності. **Побічні реакції.** В об'єднаному наборі даних застосування препарату Адцетрис® у вигляді мототерапії в дослідженнях за участю пацієнтів з ЛХ, системною анапластичною великоклітинною лімфою та Т - клітинною лімфою шкіри (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 та C25007) найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10 %) були інфекції, периферична сенсорна нейропатія, нудота, втомлюваність, діарея, пірексія, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, висипання, кашель, блювання, артралгія, периферична моторна нейропатія, реакції пов'язані з інфузією, свербіж, запор, диспное, зниження маси тіла, міалгія, біль у животі, алопеція, анемія, стоматит, фебрильна нейтропенія, зниження апетиту, безсоння, біль у кістках, висип, задишка, біль у спині, інфекція верхніх дихальних шляхів, запаморочення. **При монотерапії:** інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, оперізуючий герпес, пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, кашель, задишка, нудота, діарея, блювання, закреп, біль у животі, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, артралгія, міалгія, біль у спині, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла. **При комбінованій терапії:** інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмонія, кандидоз ротової порожнини, сепсис, септичний шок, перізуючий герпес, анемія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, зниження

апетиту, гіперглікемія, безсоння, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, кашель, задишка, нудота, діарея, блювання, запор, біль у животі, стоматит, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, кістковий біль, артралгія, міалгія, біль у спині, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла. **Фармакологічні властивості.** **Механізм дії.** Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність брентуксимабу ведотину є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат-білок CD30 (ADCCD30), який переміщується у лізосомний відділ клітини. Всередині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометил аурістатин Е (MMAE) – єдина активна сполука. Зв'язування MMAE з тубуліном призводить до розриву мікротубулярної сітки всередині клітини, індукує зупинку клітинного циклу та спричиняє апоптоз (загибель) CD30-позитивної пухлинної клітини. При класичній лімфомі Ходжкіна (ЛХ), системній анапластичній великоклітинній лімфомі та підтипах шкірної Т-клітинної лімфому (включаючи грибоподібний мікоз та первинну анапластичну великоклітинну лімфому шкіри) на поверхні пухлинних клітин експресується антиген CD30. Експресія не залежить від стадії хвороби, лінії терапії або трансплантаційного статусу. Внаслідок цього CD30 є мішенню для терапевтичного втручання. Через направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотин здатний долати резистентність до хіміотерапії, оскільки CD30 постійно експресується у пацієнтів, рефрактерних до багатокомпонентної хіміотерапії, незалежно від попереднього трансплантаційного статусу. Направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотину, постійна експресія CD30 при класичній ЛХ, системній анапластичній великоклітинній лімфомі та CD30-позитивній шкірній Т-клітинній лімфомі, терапевтичні характеристики та клінічні дані щодо CD30-позитивних злоякісних захворювань після застосування кількох ліній терапії забезпечують біологічне підґрунтя для застосування даного лікарського засобу пацієнтам з рецидивною та рефрактерною формою класичної ЛХ та системної анапластичної великоклітинної лімфому, з попередньою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин або без такої. Не виключається і роль інших функцій, асоційованих з антитілом, в механізмі дії. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2-8 °C в оригінальній упаковці. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria. **Р. П. МОЗ України** № UA/13286/01/01 від 04.10.2018 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua

AVD: доксорубіцин, вінбластин, дакарбазин; ABVD: доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин; ДІ: довірчий інтервал; СР: співвідношення ризиків;

IRF: незалежний експертний огляд; ВБП: виживання без прогресування; ВДТ: високодозова хіміотерапія; Г-КСФ: гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС® **2.** Connors JM, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(4):331-344.

Всі торгові марки належать їх відповідним власникам. ©2019 Millennium Pharmaceuticals, Inc., дочірня компанія, яка повністю належить компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited. Всі права захищено.

Перевага брентуксимабу ведотину у лікуванні хворих на CD30+ периферичну Т-клітинну лімфому

Результати дослідження ECHELON-2

Неходжкінська лімфома (НХЛ) є найпоширенішим у світі злоякісним гематологічним захворюванням і становить близько 3% усіх діагнозів раку та спричинених ним випадків смерті. НХЛ посідає сьоме місце за поширеністю серед онкологічних захворювань і шосте місце за рівнем смертності від них. НХЛ частіше розвивається у чоловіків віком понад 65 років та осіб з аутоімунними захворюваннями або обтяженим щодо онкогематологічних захворювань сімейним анамнезом. Згідно з останньою класифікацією НХЛ Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), розрізняють понад 40 підваріантів НХЛ. Найпоширенішими є індолентна фолікулярна лімфома (22%) та дифузна В-великоклітинна лімфома (31%). Т-клітинні лімфоми складають близько 10-15% випадків НХЛ, з них 6% – периферична Т-клітинна лімфома та 4% – Т-клітинна лімфома шкіри (L. de Leval et al., 2020; K.C. Thandra et al., 2021).

Периферична Т-клітинна лімфома – це гетерогенна група агресивних НХЛ, які розвиваються зі зрілих клітин – Т-лімфоцитів і природних клітин-кілерів. Найпоширенішими периферичними Т-клітинними лімфомами є так звані нодулярні периферичні Т-клітинні лімфоми, які включають периферичну Т-клітинну лімфому некласифіковану, ангіоімунобластну Т-клітинну лімфому та ALK (кіназа анапластичної лімфоми)-позитивну або ALK-негативну системну анапластичну великоклітинну лімфому. Стандартом лікування таких лімфом є схема СНОР (циклофосфамід + доксорубіцин + вінкрестин + преднізолон) або СНОР-подібні схеми. Однак застосування антрацикліновмісних схем лікування характеризується низьким рівнем відповіді та виживаності хворих. Незважаючи на використання інтенсивного підходу у 1-й лінії терапії (додавання етопозиду до СНОР, консолідація відповіді з трансплантацією стовбурових клітин), пацієнти мають високий ризик розвитку рецидиву та раннього прогресування хвороби, що підкреслює незадоволеність потреби у лікуванні таких хворих.

Патогномічною ознакою системної анапластичної великоклітинної лімфоми є експресія CD30. Антиген CD30 – трансмембранний глікопротеїн, що належить до надсімейства рецепторів фактора некрозу пухлини. Стимуляція CD30 справляє плейотропні ефекти на ріст і виживання клітин, які значною мірою залежать від активації шляху NF-κB (R. Chiarle et al., 1999; S.L. Buchan et al., 2012). Однак при несистемних підваріантах анапластичних великоклітинних лімфом експресія CD30 є варіативною і становить приблизно 58-64% при периферичній Т-клітинній лімфомі некласифікованій, 43-63% – при ангіоімунобластній Т-клітинній лімфомі, 55% при Т-клітинному лейкозі або лімфомі дорослих та 0-100% при Т-клітинній лімфомі, асоційованій з ентеропатією (C. Bossard et al., 2014; E. Sabbatini et al., 2013). CD30 є привабливою терапевтичною мішенню у лікуванні лімфопроліферативних захворювань, які характеризуються високою експресією цього антигену.

Брентуксимабу ведотин – кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичний агент до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної

загибелі. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США схвалило кілька показань для застосування цього лікарського засобу, зокрема системна анапластична великоклітинна лімфома та попередньо не лікована периферична Т-клітинна лімфома з експресією CD30 у дорослих пацієнтів. У ході клінічних досліджень І фази брентуксимабу ведотин у комбінації зі схемою СНР (циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон) у пацієнтів з CD30+ периферичною Т-клітинною лімфомою продемонстрував обнадійливі результати щодо ефективності за прийнятної профілю безпеки. Так, у 100% хворих була відмічена об'єктивна відповідь (ОВ) на лікування, 92% – досягли повної ремісії (ПР). Після медіани спостереження 59,6 міс не було досягнуто медіани виживаності без прогресування (ВБП) та загальної виживаності (ЗВ). Через 35 міс не було зафіксовано випадків прогресування хвороби чи смерті. Розрахункова 5-річна ВБП та ЗВ склали 52 та 80% відповідно (M.A. Fanale et al., 2018). Отримані результати стали підґрунтям для проведення подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження ІІІ фази з подвійною імітацією та активним контролем ECHELON-2, яке включило 132 центри у 17 країнах. Метою дослідження було порівняти ефективність і безпеку схеми з брентуксимабом ведотином (А+СНР) та схеми СНОР (S. Horwitz et al., 2018).

Дизайн дослідження ECHELON-2

У дослідження було включено пацієнтів старших 18 років з діагностованою CD30+ периферичною Т-клітинною лімфомою (відповідно до класифікації ВООЗ 2008 р.), які раніше не отримували лікування. 452 пацієнти було рандомізовано на дві групи – А+СНР (n=226) та СНОР (n=226). Пацієнти отримували лікування за 21-денними циклами. Кількість циклів (6 або 8) визначав дослідник на момент реєстрації.

Усі пацієнти отримували компоненти СНР зі схеми СНОР (циклофосфамід 750 мг/м² площі поверхні тіла і доксорубіцин 50 мг/м² внутрішньовенно в 1-й день кожного циклу та преднізон 100 мг 1 раз на день перорально з 1-го по 5-й день кожного циклу).

У групі А+СНР пацієнти отримували брентуксимабу ведотин (1,8 мг/кг маси тіла внутрішньовенно у 1-й день кожного циклу) та плацебо-форму вінкрестину, у групі СНОР – вінкрестин (1,4 мг/м² (максимум 2,0 мг/м²) внутрішньовенно у 1-й день кожного циклу) та плацебо-форму брентуксимабу ведотину.

Первинною кінцевою точкою дослідження була ВБП за оцінкою засліпленого незалежного експертного комітету (BICR), яка визначалася як час від дати рандомізації до дати першого документального підтвердження рецидиву або прогресування захворювання, смерті внаслідок будь-якої причини чи призначення наступної системної хіміотерапії для лікування залишкової або прогресуючої периферичної Т-клітинної лімфоми. Вторинні кінцеві точки дослідження – ВБП за даними BICR для пацієнтів з підтвердженою системною анапластичною великоклітинною лімфомою, частота ПР за даними BICR після завершення лікування, ЗВ і частка пацієнтів, які досягли ОВ за даними BICR.

Результати дослідження ECHELON-2

Первинна кінцева точка

Після медіани спостереження 36,2 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 35,9-41,8) медіана ВБП у групах А+СНР та СНОР склали 48,2 міс (35,2 – не оцінюється) та 20,8 міс (12,7-47,6) відповідно (відношення ризиків – ВР – 0,71; 95% ДІ 0,54-0,93; p=0,0110). Трирічна ВБП у групі А+СНР склали 57,1% (49,9-63,7), у групі СНОР – 44,4% (37,6-50,9; рис. 1). Застосування схеми А+СНР на 29% знижує ризик подій, пов'язаних із ВБП, порівняно зі схемою СНОР.

Вторинні кінцеві точки

Використання схеми лікування А+СНР знизило ризик смерті на 34% порівняно з СНОР (ВР 0,66; 95% ДІ 0,46-0,95; p=0,0244; рис. 2). Протягом дослідження було зафіксовано 124 випадки смерті: 51 (23%) випадок у групі А+СНР та 73 (32%) випадки у групі СНОР. Після медіани спостереження 42,1 міс (95% ДІ 40,4-43,8) медіана ЗВ не була досягнута у жодній групі. Була відмічена чістельна перевага показників ЗВ у ключових підгрупах пацієнтів: з гістологічними підтипами несистемної анапластичної великоклітинної лімфоми, периферичною Т-клітинною лімфомою не уточненою й ангіоімунобластною Т-клітинною лімфомою.

За даними BICR, у групі А+СНР ризик розвитку подій, пов'язаних із ВБП, знизився на 41% у пацієнтів із системною анапластичною великоклітинною лімфомою порівняно з СНОР (ВР 0,59; 95% ДІ 0,42-0,84; p=0,0031). Частота ПР і частка пацієнтів з ОВ були значно вищими у групі А+СНР, ніж у групі СНОР (частота ПР p=0,0066; ОВ p=0,0032). Подібні результати були отримані на підставі даних дослідників (частота ПР p=0,0043; ОВ p=0,0018).

За винятком трансплантації стовбурових клітин і променевої терапії з метою консолідації відповіді на початкову терапію 59 (26%) пацієнтів у групі А+СНР та 94 (42%) пацієнтів у групі СНОР продовжували лікування з приводу залишкової хвороби або прогресування хвороби. Наступна лінія терапії містила брентуксимабу ведотин у 23 (10%) хворих у групі А+СНР та 49 (22%) у групі СНОР. Більшість пацієнтів завершили лікування згідно з призначенням, 198 (89%) учасників у групі А+СНР та 184 (81%) у групі СНОР отримали шість і більше циклів терапії.

Безпека

Частота виникнення та тяжкість небажаних явищ (НЯ), що виникли під час лікування, загалом були зіставними в обох групах. Що стосується НЯ 3 ступеня тяжкості й вище, то в обох групах показники також були зіставними. Через непереносимі НЯ терапію припинили 14 (6%) пацієнтів групи А+СНР та 15 (7%) пацієнтів групи СНОР. В обох групах також відмічалася зіставна частота й тяжкість нейтропенії. Слід зазначити, що у хворих, які отримували первинну профілактику гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором, відмічалася менша частота й тяжкість нейтропенії. Фебрильну нейтропенію мали 41 (18%) пацієнт групи А+СНР та 33 (15%) пацієнти групи СНОР, у тому числі 1 – фебрильну нейтропенію 5 ступеня тяжкості у групі СНОР. Під час лікування периферична нейтропенія виявлена у 117 (52%) хворих групи А+СНР та 124 (55%) – групи СНОР. Тяжкість проявів периферичної нейтропатії знизилася до початкового рівня або нижче у 58 (50%) пацієнтів у групі А+СНР (медіана часу до покращення стану дорівнювала 17,0 тижня) та у 79 (64%) пацієнтів у групі СНОР (медіана часу до покращення 11,4 тижня).

Висновки

ECHELON-2 – перше проспективне дослідження за участю пацієнтів з периферичною Т-клітинною лімфомою, яке показало загальну перевагу схеми з використанням брентуксимабу ведотину (А+СНР) над стандартною терапією СНОР. Перевага А+СНР була продемонстрована за первинними та вторинними кінцевими точками дослідження без підвищення токсичності. Отримані дані створюють передумови для того, щоб схема А+СНР стала новим стандартом лікування пацієнтів з CD30-позитивною периферичною Т-клітинною лімфомою, зокрема із системною анапластичною великоклітинною лімфомою.

За матеріалами S. Horwitz et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32984-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32984-2).

Стаття підготовлена за підтримки ТОВ «Такеда Україна». C-APROM-UA/ADC/0016

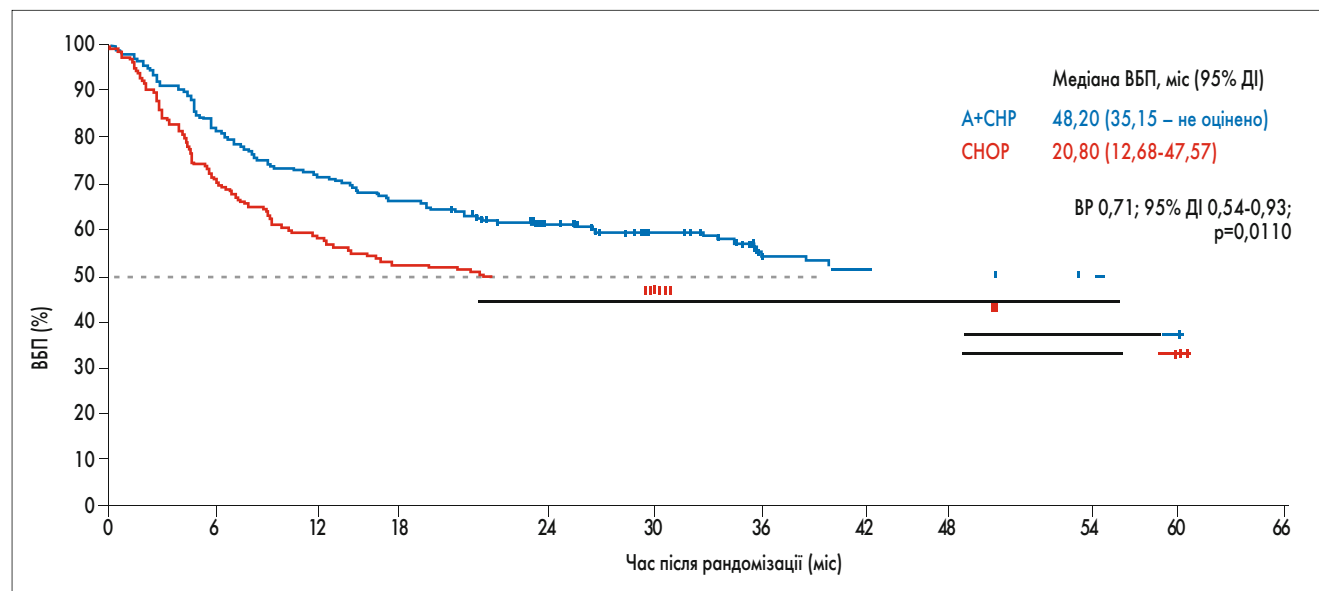


Рис. 1. ВБП у групах СНОР та А+СНР

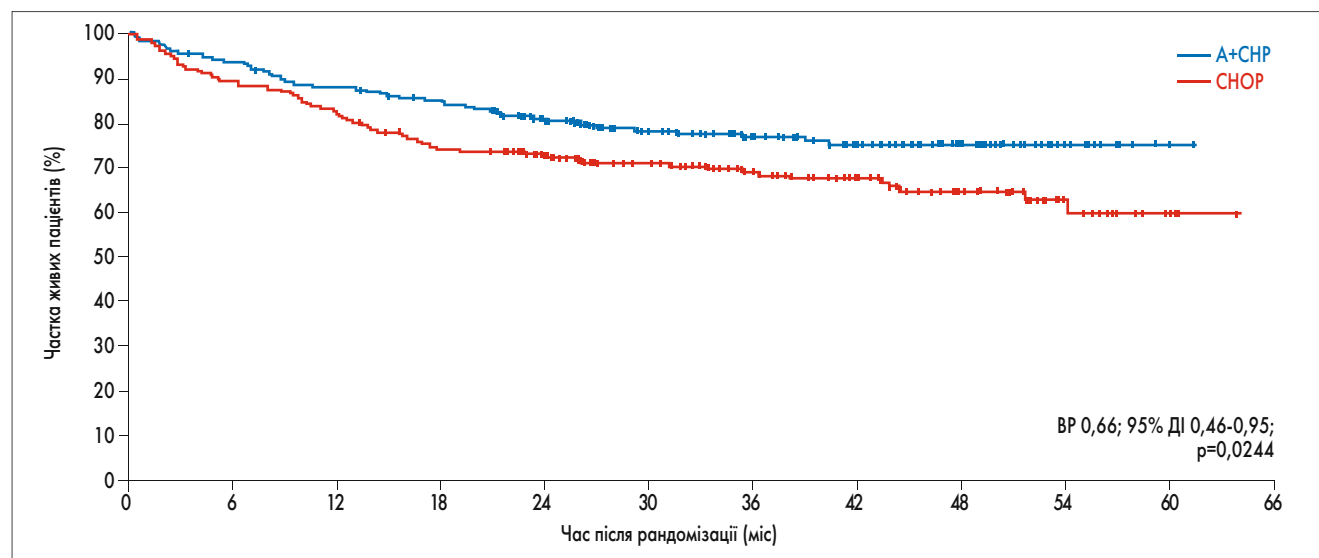


Рис. 2. Частка пацієнтів, які вижили, у групах СНОР та А+СНР

О.В. Кучер, д. мед. н., професор кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

D-димер і ковід: коротко про головне

Людина перебуває у вічному протистоянні зі світом мікроорганізмів, перед людством знову і знову постають нові випробування. Саме таким випробуванням у 2019 р. стала коронавірусна інфекція, спричинена SARS-CoV-2. Актуальним і до кінця не вивченим сьогодні є механізм розвитку ускладнень, викликаних коронавірусною інфекцією. Багато в чому це зумовлено особливостями збудника, але також і особливостями організму людини, починаючи від кількості та якості рецепторів, їх здатності зв'язуватися із цим вірусом. Нині вже ні в кого не виникає сумнівів, що при COVID-19 порушується згортальна система крові, наростання коагулопатії – ключова ознака погіршення стану та несприятливого прогнозу у пацієнтів із COVID-19.

Ступінь тяжкості тромботичних порушень залежить від особливостей збудника і організму-хазяїна, тобто організму людини, його імунної системи та системи гемостазу, наявності супутньої хронічної патології (коморбідності), від чого певною мірою залежить результат захворювання. Багато в чому це визначає відповідь на запитання, чому у всіх COVID-19 проявляється по-різному. У зв'язку з цим мимоволі порушується проблема факторів ризику. Слід пам'ятати, що є чимало людей із порушеннями згортання крові, при чому не лише з явними, а і з прихованими розладами гемостазу, що призводять до тромбозу, – це генетично зумовлені тромбофілії, антифосфоліпідний синдром і низка інших захворювань, які супроводжуються надмірною активацією системи гемостазу, а також особи із високою готовністю до суперзапальної відповіді (вроджені фактори, деякі ревматологічні й імунні захворювання).

Відзначимо, що одним із проявів тромбофілії є гіпергомоцистеїнемія, яка може бути як набутою, так і генетично зумовленою і може стати чинником ризику розвитку тромбозу, інфаркту, інсульту. У літературі є дані про те, що гіпергомоцистеїнемія посилюється і при SARS-CoV-2 інфекції. Відповідно, в групу ризику потрапляють всі

особи, у яких підвищений рівень гомотеїну в крові.

Крім «видимих» хвороб, як то цукровий діабет або гіпертензія, наявна генетична схильність до розвитку різних захворювань, у тому числі і до тромбофілії, яка реалізується в хворобу в результаті впливу різних екзогенних факторів, зокрема вірусу COVID-19. Мутація, виявлена в генетичному апараті, робить її носія схильним до високого ризику тромбоемболії. Тому важливо визначити схильність до розвитку захворювання якомога раніше і мінімізувати ризик її реалізації в хворобу.

З високою ймовірністю предикція до тромбофілії зумовлює особливості реактивних змін у системі гемостазу при COVID-19, особливості відповіді на антикоагулянтну терапію, що певною мірою може пояснювати у таких пацієнтів і більш різку зміну показників, зокрема D-димеру, протягом короткого часу (лабораторно підтверджено при використанні різних приладів і методик). Моніторинг маркерів гемостазу для виявлення коагулопатії, що наростає, сьогодні є загальноприйнятою

тактикою. Моніторинг рівня D-димеру, фібриногену, протромбінового часу та кількості тромбоцитів дає змогу прогнозувати перебіг захворювання, сформувати групи ризику пацієнтів з COVID-19 та своєчасно провести терапію залежно від клінічної ситуації, зокрема при підвищенні рівня показників, що свідчать про тяжкий перебіг захворювання, проводити інтенсивніші лікувальні заходи з урахуванням клінічного статусу пацієнта. Лабораторний тест для визначення D-димеру за частотою використання є одним із найзатребуваніших у практичному дослідженні системи згортання крові. F. Zhou та співавт. виявили, що рівень D-димеру >1,0 мг/л зумовлював підвищення ризику смерті у 18,4 рази (95% довірчий інтервал 2,6-129,6). Дані про вплив зазначеного показника на імовірність летального результату були відомі й раніше щодо пацієнтів із підозрою на некоронавірусну інфекцію та сепсис. Слід підкреслити, що при госпіталізації прогностичним маркером перебігу хвороби є не сам рівень D-димеру, а динаміка його змін у відповідь на антикоагулянтну терапію. Тому так важливий моніторинг рівня D-димеру у пацієнтів з COVID-19 на всіх етапах перебігу захворювання [1-16].

У літературі можна зустріти порівняння патогенезу COVID-19 із чотирма вершинами вірусного апокаліпсису, що складається з чотирьох перепланих петель: вірусної, гіперзапальної, осьової петлі ренін-ангіотензинової системи і петлі гіперкоагуляції. Патогенез розвитку гіперкоагуляції при COVID-19 на сьогодні вивчений не повністю. Чи відрізняється механізм тромбоемболії при COVID-19 від цього процесу при інших видах патології, нині до кінця не з'ясовано, але однозначно можна стверджувати: при COVID-19 з самого початку відбувається активація гемостазу, внутрішньосудинне згортання крові і тромбоемболія в судинах дрібного калібру життєво важливих органів [15-18]. Імовірно, механізм гіперкоагуляції у пацієнтів з COVID-19 пов'язаний із вираженою ендотеліальною дисфункцією й індукцією агрегації тромбоцитів (ендотелій має на собі рецептори АПФ-2 і є мішенню для вірусу SARS-CoV-2). Є дані про пряму інвазію ендотеліальних клітин SARS-CoV-2, що може призвести до пошкодження клітин. Деякі експерти вважають, що пошкодження ендотелію, мікросудинне запалення, ендотеліальний екзоцитоз і/або ендотеліт відіграють центральну роль у патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому й органної недостатності у пацієнтів з тяжкою формою COVID-19. Ендотеліальне пошкодження включає внутрішньосудинні медіатори гострої системної запальної відповіді, такі як цитокіни (наприклад, інтерлейкін-6) та інші реагенти гострої фази. Висловлено припущення про внесок опосередкованого комплектом пошкодження ендотелію, і дослідження *in vitro* показало, що спайковий білок SARS-CoV-2 може активувати альтернативний шлях комплексу [15, 16, 19-22].

Деякі експерти називають підвищений ризик венозної тромбоемболії при COVID-19 тромботичним запаленням або COVID-19-асоційованою коагулопатією (COVID-19-associated coagulopathy, CAC).



О.В. Кучер

COVID-19 – це, по суті, вірус-опосередкована модель NETозу, що характеризує тісний взаємозв'язок таких біологічних процесів, як запалення і тромбоемболія.

Нейтрофіли і позаклітинні пастки нейтрофілів (NETs), які виділяються ними, відіграють важливу роль у розвитку так званих імунотромбозів. Через надмірне і неконтрольоване формування NETs нейтрофіли можуть сприяти розвитку патологічного венозного й артеріального тромбозу, або «імунотромбозу», а також відігравати важливу роль у процесах атеротромбозу й атеросклерозу [1, 6, 16, 18, 21, 22].

Характерними лабораторними маркерами COVID-19 (постковідного синдрому) є:

- високий рівень D-димеру, який корелює з тяжкістю захворювання;
- високий рівень фібриногену;
- нормальний чи незначно подовжений протромбіновий або активований частковий тромбoplastиновий час;
- легка тромбоцитопенія або тромбоцитоз, або нормальна кількість тромбоцитів.

Високий вміст D-димеру часто пов'язаний із підвищенням рівня С-реактивного протеїну, що вказує на взаємодію між запаленням і коагуляцією [4-6, 9-14, 23].

Що ж таке D-димер, чому його рівень буває підвищений і що значить таке підвищення при COVID-19? D-димер є індикатором посиленого утворення тромбину та розпаду фібрину під дією плазміну (білка, який становить основу тромбу і сприяє його утворенню). Плазмін активується із плазміногену тканинним активатором плазміногену на поверхні фібрину та розщеплює фібрин на певних ділянках. Продуктами цієї реакції є продукти деградації фібрину, представлені сполуками з широким діапазоном молекулярних мас, – це і є D-димери. Така гетерогенність є причиною відсутності Міжнародного референтного стандарту (International Reference Preparation, IRP). Рівень D-димеру підвищується при різних запальних та інфекційних процесах, особливо вірусного генезу, коли пошкоджується ендотелій судин і відбуваються зміни у прилеглих тканинах, що спричиняє утворення найдрібніших тромбів у капілярах. Бо саме вони «латають» пошкодження сіткою з фібрину, який невдовзі лізується та підвищує рівень D-димеру [1, 2, 4-7, 9-13].

Міжнародне товариство тромбозу і гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH, 2020) та робоча група Комітету з тромбозу і гемостазу Французького товариства гематологів (Groupe Francais d'Etude de l'Hemostase et de la Thrombose, GFHT, 2020) рекомендують визначення у всіх пацієнтів з інфекцією COVID-19 рівня D-димеру, протромбінового часу і кількості тромбоцитів (у порядку зниження прогностичної значущості), що дасть змогу стратифікувати хворих, яким необхідні госпіталізація та ретельний моніторинг [24]. Експерти

**COVID-19
ПІД КОНТРОЛЕМ!**

**ДІАГНОСТИКА
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ
ЗА МІЖНАРОДНИМИ
СТАНДАРТАМИ ЯКОСТІ!**

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA229861 від 11.11.2020. Аттестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2013) IDT № 30001 від 04.09.2020

ISTH вважають, що підвищення рівня D-димеру в 3-4 рази у пацієнта з COVID-19 є прямим показанням до госпіталізації [4, 6, 9-12, 14].

Наявні дві одиниці вимірювання D-димеру: Fibrinogen Equivalent Unit (FEU) і D-dimer Units (DDU) та різні одиниці вимірювання концентрації D-димеру (нг/мл, мг/л, мкг/л, мкг/мл, г/л, г/мл і мг/дл). FEU використовують для методів, що застосовуються як калібратор ПДФ, які утворюються під дією плазміну. DDU використовують для методів, що застосовують очищений D-димер як калібратор.

Розроблено також різні методики вимірювання D-димеру: якісні та напів-кількісні (реакція аглютинації латексних частинок (плазма)); кількісні (імунохроматографія; Point-of-Care (діагностика за місцем лікування)), ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ферментозв'язаний імуносорбентний метод), імунодифузія на порозних мембранах; імунотурбідиметрія. Методи визначення рівня D-димеру, що ґрунтуються на латексній аглютинації, недорогі та легкі у виконанні, мають помірну чутливість, але вищу специфічність щодо тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії. Відносна нечутливість тестів латексної аглютинації стала причиною розроблення чутливіших тестів, заснованих на імунохроматографічній експрес-діагностиці. Цей метод поєднує швидкість проведення дослідження (від 2 хв) з високою чутливістю. Відмічена особлива цінність імунохроматографічного методу при тромбозі глибоких вен. Метод ELISA має високу чутливість, але відносно низьку специфічність, що в значній кількості випадків асоційовано з хибнопозитивними результатами, є трудомістким, потребує багато часу, а також спеціального устаткування, це робить

його непрактичним для рутинного використання в клінічній практиці. Імунодифузія на порозних мембранах дозволяє отримати результат протягом 10 хв; використовуються порозні мембрани, покриті антитілами, які захоплюють D-димер. Одним із варіантів латексного методу визначення D-димеру є метод мікролатексної аглютинації, або імунотурбідиметричний. При додаванні до реагенту плазми крові пацієнта, що містить D-димер, відбувається збільшення оптичної густини розчину, яка прямо пропорційна концентрації D-димеру в досліджуваному зразку. Комерційні набори для визначення D-димеру розроблені для автоматичних аналізаторів (біохімічних і коагулометрів), що дозволяє виконувати дослідження в рутинному режимі [25, 26].

Пацієнтам з COVID-19 необхідно проводити комплекс лабораторних досліджень, що включають коагулограму, дослідження фактора Віллебранда і тромбоеластографію.

Для них найбільш характерні:

- протромбіновий час і активований частковий тромбoplastиновий час у нормі або трохи подовжені;
- вміст тромбоцитів у нормі або трохи підвищений (у середньому 348 тис. од./мкл);
- концентрація фібриногену підвищена (у середньому 680 мг/дл; інтервал 234-1344 мг/дл);
- вміст D-димеру підвищений (у середньому 4487 нг/мл; інтервал 1197-16 954 нг/мл);
- активність фактора VIII підвищена (у середньому 297 од./дл);
- вміст антигену фактора Віллебранда значно підвищений (середній 529; інтервал

210-863), що відповідає ступеню пошкодження ендотелію;

- природні антикоагулянти: невелике зниження вмісту антитромбіну і вільного протеїну S, невелике підвищення вмісту протеїну C;
- час реакції скорочений через раннє утворення значної кількості тромбіну (тромбіновий вибух), що спостерігається у 50% пацієнтів;
- час формування згустку скорочений у 83% пацієнтів (збільшення утворення фібрину);
- максимальна амплітуда збільшена у 83% пацієнтів (підвищена міцність згустків);
- індекс лізису тромбу через 30 хв (LY30) знижений у 100% осіб (зниження активності фібринолізу) [4, 9-13, 16, 18].

Базовими принципами ведення пацієнтів з коронавірусною інфекцією є лікування самої інфекції, моніторинг клінічного стану пацієнта, а не тільки його лабораторних показників, забезпечення антикоагуляції при тромбозі та відповідні заходи нормалізації гемостазу при кровотечі.

Найбільшим викликом людству в XXI ст. стала пандемія COVID-19, до атаки нового вірусу SARS-CoV-2 воно виявилось не готове. В умовах інтенсивного пошуку шляхів стримування поширення вірусної інфекції найважливішим є збереження здоров'я та життя людей. Аналіз причин смерті хворих з COVID-19 дозволяє зробити висновок, що саме неадекватна активація реакцій запалення – суперзапалення з цитокіновим штормом – і надмірна активація системи гемостазу з тромботичним штормом відіграють основну роль у виникненні гострого респіраторного

дистрес-синдрому і дихальної недостатності, поліорганної недостатності та шоку, а також венозного й артеріального тромбоемболізму. Імунні, запальні та тромботичні механізми в розвитку універсальної відповіді організму на проникнення вірусу нерозривно пов'язані. Потрапляння вірусу SARS-CoV-2 в епітеліальні клітини дихальних шляхів із розвитком у дебюті інтерстиціального запалення в легеневій тканині може надалі стрімко призводити до генералізації запалення. Водночас активація коагуляційного каскаду і тромбоцитарної ланки гемостазу в умовах цитокінового шторму, активації системи комплементу та формування NETs спричиняє тромбування судин, насамперед мікроциркуляторного русла. Слід підкреслити, що в разі раніше наявної тромбофілії значно зростає ризик тромбоемболічних ускладнень, які часто складно піддаються антикоагулянтній терапії.

З метою мінімізації ризику дуже важливо якомога раніше виявляти схильність до тромбоутворення (визначення мутацій у генах тромбофілії). Наростання коагулопатії є ключовою ознакою погіршення стану та несприятливого прогнозу у пацієнтів з COVID-19, у зв'язку з чим необхідно в динаміці проводити моніторинг показників системи гемостазу (D-димеру, фібриногену, протромбінового часу і кількості тромбоцитів). Ці заходи дадуть змогу прогнозувати перебіг захворювання, формувати групи ризику пацієнтів з COVID-19 і своєчасно проводити адекватну терапію.

Список літератури знаходиться в редакції.



Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета
«Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

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 «Рекламна агенція «Медичні видання», 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?

Передракові ураження, рак і спадкові синдроми раку шлунка

На рак шлунка припадає близько 6% онкологічних захворювань у всьому світі, він є п'ятою за частотою злоякісною пухлиною і третьою провідною причиною смерті, пов'язаною з раком. Незважаючи на те що протягом останніх 15 років спостерігається стійке зниження рівня захворюваності та смертності від раку шлунка внаслідок зменшення поширеності *Helicobacter pylori* та покращення дієтичних звичок, абсолютна частота захворюваності продовжує зростати через старіння населення світу.

Канцерогенез у шлунку є багатоступеневим і багатофакторним процесом, це результат складної взаємодії між генетичною сприйнятливістю та факторами навколишнього середовища. До факторів ризику, що сприяють розвитку раку шлунка, належать інфекція *Helicobacter pylori*, куріння, дієтичні звички [3] (значне споживання копченої їжі, що зберігається у солі, червоного й обробленого м'яса, низьке споживання свіжих фруктів та овочів), вірус Епштейна — Барр (EBV) [4], а також модифікації мікробіоти шляхом тривалого використання інгібіторів протонної помпи [5]. Виділяють низку передракових станів, таких як хронічний атрофічний гастрит і метаплазія кишечника внаслідок інфекції *Helicobacter pylori* або аутоімунної реакції (перніціозна анемія), виразкова хвороба шлунка, кука шлунка після часткової резекції органа та поліпи шлунка.

Хоча більшість випадків раку шлунка є спорадичними, сімейний анамнез спостерігається приблизно у 10% пацієнтів. Серед них спадкові випадки, пов'язані з відомими синдромами схильності до раку та/або генетичними причинами, становлять 1-3% усіх видів раку шлунка [6, 7]. Три основні спадкові синдроми, які в першу чергу уражають шлунок, — це спадковий дифузний рак шлунка (HDGC), аденокарцинома шлунка, проксимальний поліпоз шлунка (GAPPS) і сімейний рак шлунка й кишечника (FIGC).

Передракові ураження Атрофічний гастрит і метаплазія кишечника

Канцерогенез шлунка — багатоступеневий процес, що включає у більшості випадків трансформацію нормальної слизової оболонки через хронічний гастрит (хронічне запалення слизової оболонки шлунка), її атрофію (втрата шлункових залоз) і метаплазію кишечника (заміщення епітелію шлунка кишковим епітелієм) до дисплазії (інтраепітеліальна неоплазія) та карциноми. Така послідовність подій може тривати кілька років і названа каскадом Соггеа [8]. Відповідно до цієї моделі, тривале запалення є основним патогенним фактором, що спричиняє розвиток раку шлунка.

Серед факторів зовнішнього середовища, що призводять до опосередкованого запалення раку шлунка, інфекція *Helicobacter pylori* асоціюється з майже 90% нових випадків раку шлунка (некардіальної його частини) [9], і Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 1994 р. класифікувала її як канцероген 1 типу. Приблизно половина населення світу інфікована *Helicobacter pylori*, однак лише у невеликій частини в кінцевому підсумку розвинеться карцинома шлунка. Це свідчить про те, що в канцерогенному процесі беруть участь додаткові чинники, включаючи фактори вірулентності *Helicobacter pylori*, генетичну сприйнятливість, дієту, куріння та, можливо, інші види бактерій [10]. Фактори вірулентності *Helicobacter pylori*, які, імовірно, впливають на патогенність бактерії, а також на ризик розвитку раку шлунка, включають CagA (cag-патогенний вогнищево кодований цитотоксинасоційований ген A) і VacA (вакуолізуючий цитотоксин A) [11]. Поліморфізм генів, що беруть участь в ініціюванні та модуляції запальної реакції (такі як гени, що кодують інтерлейкін (IL)-1 β , антагоніст рецептора IL-1, IL-10 і фактор некрозу пухлини), є чинником генетичної сприйнятливості хазяїна, пов'язаним з індивідуальною чи сімейною схильністю до канцерогенезу, та опосередковується інфекцією *Helicobacter pylori* [12]. Хоча рівень ризику не визначений, атрофічний аутоімунний гастрит пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку дисплазії та аденокарциноми [13], а також нейроендокринних новоутворень і поліпів шлункового епітелію, таких як аденоми кишкового типу й аденоми воратарної частини шлунка.

Розроблено кілька класифікацій хронічного гастриту, наприклад Сіднейська система класифікації [14], Індекс ризику шлунка [15] та Система стадіювання гастриту OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) [16]. Ці системи, зокрема п'ятирівнева (0-IV) система OLGA, забезпечують основу для прогнозування ризику розвитку раку шлунка, пов'язаного з атрофічним гастритом і метаплазією кишечника, та дають змогу удосконалити клінічне спостереження [17]. Відомі дані щодо зв'язку метаплазії кишечника з раком шлунка кишкового типу [18]. Повна метаплазія кишечника — це келихоподібні клітини, поглинаючі ентероцити з люмінальною щітковою облямівкою та експресія муцину

кишечнику (MUC2). На відміну від цього, неповна кишкова метаплазія передбачає наявність келихоподібних клітин, поглинаючих ентероцитів без люмінальної щіткової облямівки та коекспресії кишкових і шлункових муцинів (MUC5AC, MUC6) [19]. Достовірними індикаторами ризику розвитку раку шлунка є топографічне поширення кишкової метаплазії та ступінь кишкової метаплазії неповного типу [20].

Інший тип метаплазії, який, як вважають, представляє альтернативний шлях канцерогенезу шлунка, — це псевдопілорична або спазмолітична експресуюча поліпептид метаплазія (SPEM), що експресує спазмолітичний поліпептид сімейства фактора 2 (TFF2) і становить собою метапластичну заміну кислотосекретуючих залоз дна й тіла шлунка антральними залозами, які виділяють муцин. SPEM розвивається в дні та тілі шлунка й асоціюється з хронічною інфекцією *Helicobacter pylori* та розвитком раку шлунка [21].

Дисплазія шлунка

Дисплазія шлунка визначається як чіткі неопластичні зміни шлункового епітелію без ознак інвазії власної пластинки. Діагностичні критерії базуються на наявності клітинної атипії, аномальної диференціації, архітектурної дезорганізації та підвищеної мітотичної активності. Ендоскопічно дисплазія шлунка може проявлятися як плоскі, депресивні або поліпоподібні ураження. Вона може виникнути *de novo* чи в межах вже наявних доброякісних спорадичних (гіперпластичних) поліпів і поліпів дна шлунка або гамартомних поліпів, таких як ювенільні поліпи та поліпи Пейтца — Егерса.

На підставі гістоморфологічного профілю можна виділити дисплазію кишкового або шлункового типу. Дисплазія шлунка кишкового типу має ознаки аденоми товстої кишки з трубчастими залозами, вистеленими стовпчастими клітинами, із псевдостратифікованими та пеніцилатними ядрами, що перекриваються, які можуть бути гіперхроматичними та/або плеоморфними. Можуть спостерігатися келихоподібні, абсорбційні клітини та клітини Панета. Дисплазія кишкового типу виявляє імунореактивність на MUC2, CD10 та CDX2 [22]. Фенотип шлункового (фовеолярного) типу дисплазії характеризується кубоїдними та низькоколончастими клітинами, що нагадують шлункові (фовеолярні) клітини, з круглими й овальними ядрами та прозорою або еозинофільною цитоплазмою. Шлункова диференціація може бути підтверджена експресією MUC5AC та MUC6. Використовуючи імуногістохімічне дослідження, можна виявити також гібридні або змішані випадки з вираженням як кишкового, так і шлункового маркерів, а також нульові випадки, негативні для вищезазначених маркерів. Дисплазія фовеолярного типу частіше є високодиференційованою й асоціюється з аденокарциномою шлунка [22].

Виділяють дисплазію низького або високого ступенів на основі змін архітектоники, особливостей ядерних і цитоплазматичних клітин та мітотичної активності. При дисплазії низького ступеня залозиста архітектура відносно збережена, клітинний плеоморфізм м'який або відсутній, ядра підтримують базальну полярність, а мітотична активність помітно не підвищена. Особливості дисплазії високого ступеня включають складну залозисту архітектуру, виражену цитологічну атипію з великими ядрами та помітними ядерцями, втрату полярності клітин і часті мітотичні фігури. Визначити відмінність між дисплазією високого ступеня та внутрішньослизовою інтестинальною аденокарциномою може бути складно, особливо у невеликих зразках біопсії, існує лише обмежений консенсус щодо діагностичних критеріїв, особливо між азіатськими та західноєвропейськими патоморфологами. Корисні ознаки для діагностики внутрішньослизової аденокарциноми включають виражену скупченість залоз, крибриформну форму і повзучий малюнок, брунькування, інфільтрацію ізольованих клітин і внутрішньозалозові некротичні часточки. Наявність десмоплазії не є необхідною для визначення стромальної інвазії. Розрізнити реактивні/регенеративні зміни та справжню дисплазію може бути складно, особливо у невеликих біоптатах і зразках із технічними артефактами. У цих випадках можна застосовувати термін «невизначений стосовно дисплазії». Дисплазія шлунка, обмежена заглибленнями, без поверхневого ураження епітелію, визначається як дисплазія крипт.

Аденоми шлунка

Класифікація, запропонована W.M. Hackeng та співавт., виділяє шлункові поліпи відповідно до частини слизової оболонки шлунка, з якої вони виникають. Аденоми шлунка, що формуються у фовеолярній частині, включають аденоми фовеолярного типу (виникають із фовеолярного епітелію без кишкової метаплазії) й аденоми кишкового типу (утворюються із фовеолярного епітелію з кишковою метаплазією). Аденоми шлунка, що виникають із залозистої частини, включають аденому воратарних залоз (pyloric gland adenoma, PGA) та аденому залоз тіла шлунка (oxyntic gland, OGA). Відповідно до їхнього залозистого гістогенезу, OGA та PGA демонструють дифузну імунореактивність щодо MUC6.

PGA складаються з щільно упакованих каналців або розширених залоз епітелію пілоричного типу, вистелених кубоподібними/низькостовпчастими клітинами з білою, прозорою або злегка еозинофільною цитоплазмою. PGA можуть виникати при сімейному аденоматозному поліпозі та синдромі Лінча.

OGA складаються із диспластичних залоз, що демонструють змінну диференціацію до головних і тім'яних клітин. Між OGA й аденокарциномами шлунка типу фундальної залози наявний морфологічний зв'язок. Чи є вони окремими хворобами (перші становлять собою попередники других), чи становлять морфологічний спектр того самого ураження, досі обговорюється.

Доброякісні поліпи шлунка з можливою дисплазією і раком шлунка

Гіперпластичні поліпи — доброякісні ураження епітелію шлунка, що складаються з гіперпластичного та дистично розширеного фовеолярного епітелію на тлі помітних запальних змін. Оскільки гіперпластичні поліпи становлять собою гіперпроліферативну реакцію на пошкодження тканин, більшість із них виникають на тлі тривалого запалення слизової оболонки шлунка і є частим типом поліпів у країнах із високою поширеністю інфекції *Helicobacter pylori*. Дисплазія фовеолярного чи кишкового типу й аденокарцинома (кишкового або дифузного типу) можуть виникнути приблизно у 2% більших гіперпластичних поліпів (рис.). Зміни кількості копій і мутації *TP53* обмежені компонентом аденокарциноми.

Поліпи фундальних залоз — це доброякісні ураження епітелію шлунка, що складаються з неупорядкованих розширених і дистично розширених залоз тіла шлунка, вистелених паріетальними та пептичними клітинами, а також слизовим епітелієм шийки шлункової ямки. Поліпи фундальних залоз є переважним типом поліпів у західних країнах, вони асоційовані з використанням інгібіторів протонної помпи і зворотньо пов'язані з гастритом, викликаним *Helicobacter pylori*. У поліпах фундальних залоз може розвинути дисплазія фовеолярного типу, яка зазвичай є низькодиференційованою. У спорадичних поліпах фундальних залоз дисплазія спостерігається рідко, і виявлення дисплазії має викликати підозру щодо спадкового синдрому, особливо у разі молодого віку пацієнтів, множинних поліпів фундальних залоз і (у разі сімейного спадкового поліпозу) поліпів в інших частинах шлунково-кишкового тракту. У контексті спадкових синдромів дисплазія у поліпах фундальних залоз може спостерігатися при аденокарциномі шлунка та проксимальному поліпозі шлунка (див. нижче) та сімейному спадковому поліпозі. Геномний ландшафт синдромних і спорадичних поліпів фундальних залоз відрізняється. Асоційовані з сімейним спадковим поліпозом поліпи фундальних залоз можуть спричиняти інактивацію гена *APC*, але не мати мутацій CTNNB1 (бета-катеніну), тоді як спорадичні поліпи фундальних залоз містять мутації CTNNB1 і зазвичай не мають змін APC.

Рак шлунка Визначення

Аденокарцинома шлунка — злоякісне епітеліальне новоутворення із залозистою диференціацією, що виникає із слизової оболонки шлунка і є біологічно неоднорідною групою пухлин щодо етіології, гістогенезу, морфології та молекулярних особливостей. У цілому аденокарцинома шлунка становить 90-95% злоякісних пухлин органа.

Залежно від глибини проникнення в стінку шлунка рак шлунка класифікують як ранній або прогресуючий. Ранній рак шлунка визначається як карцинома, обмежена слизовою оболонкою (pT1a) або слизовою і підслизовою (pT1b), незалежно від розміру пухлини чи наявності метастазів у лімфатичних вузлах. Шлункові аденокарциноми, що проникають у власний м'яз і далі (>pT2), визначаються як поширені.

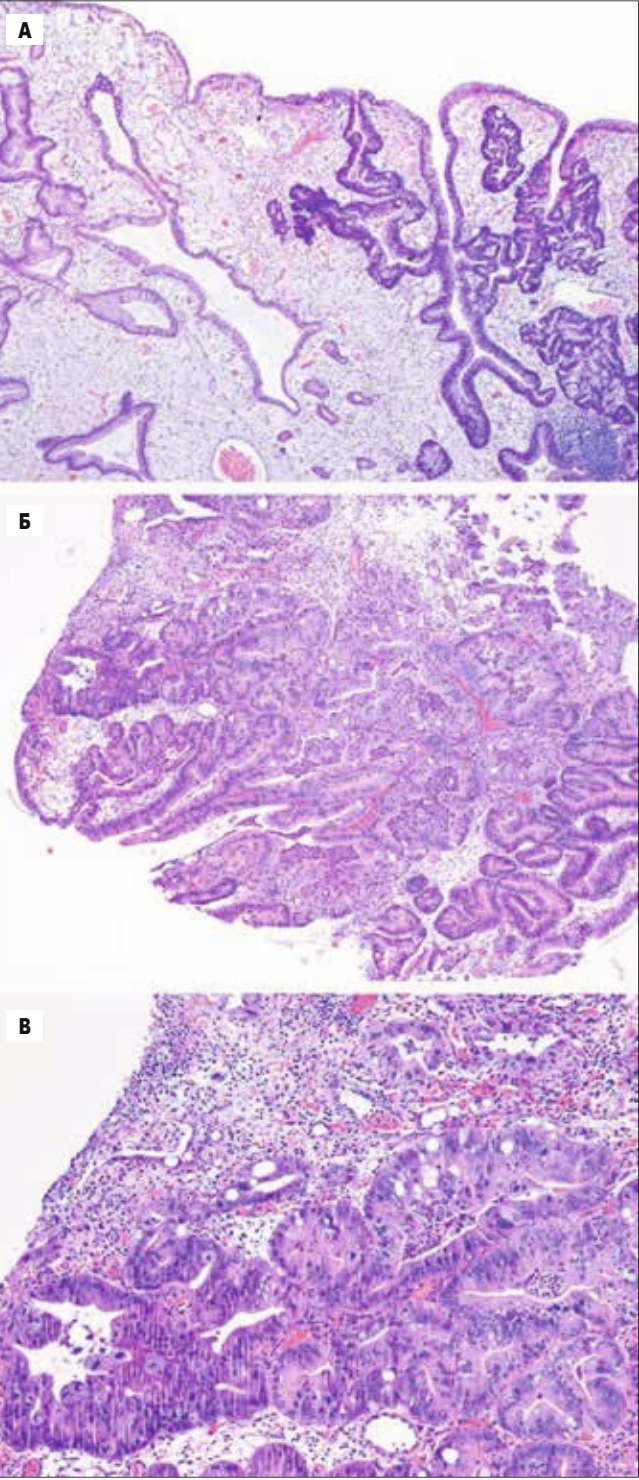


Рис. Гіперпластичний поліп із дисплазією (А – ×4) та внутрішньослизовою карциномою (Б – ×40; В – ×10), фарбування гематоксином та еозином

Клінічні особливості

Клінічна картина раку шлунка в основному пов’язана з топографією та стадією захворювання. Більшість ранніх пухлин шлунка мають безсимптомний перебіг на момент діагностування. Програми скринінгу груп ризику (Японія, Корея) сприяли ранній діагностиці у пацієнтів без симптомів та кращій загальній виживаності. На поширеній стадії захворювання загальними ознаками та симптомами є диспепсія, біль в епігастрії, абдомінальна маса та тривожні симптоми («червоні прапорці»), такі як дисфагія, значна втрата маси тіла, ознаки та симптоми шлунково-кишкової кровотечі та блювання.

Ендоскопічне дослідження з біопсією – золотий стандарт діагностики раку шлунка. Ендоскопія з поліпшеним зображенням і збільшенням може покращити рівень виявлення ранніх уражень шлунка. Точне діагностування (TNM) є наріжним каменем для визначення прогнозу та терапевтичних підходів при раку шлунка. Порівняно з поширеним раком шлунка, прогноз при ранньому раку шлунка набагато кращий, 5-річна виживаність після хірургічної резекції становить понад 90%. За відсутності лікування у 63% випадків ранній рак шлунка прогресує до поширених пухлин протягом 5 років. Прогноз при поширеному і нерезектабельному раку шлунка поганий з очікуваною виживаністю у кілька місяців. Ендоскопічна ультрасонографія є кращим методом визначення глибини інвазії в стінку шлунка (стадія рТ).

Ендоскопічна резекція рекомендована при ранньому раку шлунка з низькою ймовірністю метастазування в лімфатичні вузли. До факторів ризику розвитку метастазів у лімфатичних вузлах, щодо яких слід розглянути операцію з видаленням останніх, належать підслизова інвазія, діаметр пухлини >20-30 мм, судинна венозна або лімфатична інвазія, депресивні чи виразкові макроскопічні підтипи та недиференційована гістологічна форма пухлини. Лікування поширеного раку шлунка передбачає хірургічне втручання та хіміопромінену терапію. Для пацієнтів із неоперабельним раком шлунка єдиним підходом є системна терапія, що включає стандартну хіміотерапію та мішеневу терапію моноклональними

антитілами проти HER2, VEGFR2 та інгібіторами імунних контрольних точок. Відповідно до останніх європейських рекомендацій, єдиним встановленим прогностичним біомаркером при лікуванні раку шлунка є статус HER2, оцінений за допомогою імуногістохімічного дослідження HER2 та гібридизації ERBB2 *in situ*, з метою відбору пацієнтів із нерезектабельним або метастатичним раком шлунка для анти-HER2 терапії. Неоднорідність оцінки HER2 при раку шлунка широко документована, і це має практичне значення, коли HER2 оцінюють шляхом ендоскопічної біопсії (мінімальний набір з 5 біопсій виявився необхідним для надійної оцінки HER2). Нові прогностичні біомаркери для відбору пацієнтів з раком шлунка, яким може бути корисною імунотерапія на основі інгібіторів імунних контрольних точок, включають високий статус мікросателітарної нестабільності (MSI), інфекцію EBV, експресію PD-L1 (комбінований позитивний бал $\geq 1\%$), навантаження та щільність пухлинних мутацій внутрішньопухлинних CD8+ Т-клітин. До несприятливих прогностичних факторів у резекційних випадках належать більш високі стадії рТ та рN, обмежена дисекція лімфатичних вузлів, лімфатична та судинна інвазія й позитивні хірургічні краї резекції.

Мікроскопічні характеристики та гістопатологічні класифікації

Рак шлунка має широку різноманітність морфологічних фенотипів, що відображається великою кількістю гістопатологічних класифікацій. Найчастіше використовуваними гістопатологічними класифікаціями є класифікації, запропоновані Lauren та BOO3. Класифікація Lauren виділяє два основних типи – кишковий і дифузний. Перший представлений залозами або сосочками, а другому типу притаманні інфільтративна картина росту та пухлинні клітини без клітинної згуртованості. Пухлини, що містять як кишкові, так і дифузні компоненти, називаються змішаними карциномами. Солідні пухлини – слабо диференційовані або недиференційовані карциноми, які не підходять до жодного з цих підтипів, належать до невизначеної категорії. Рак шлунка кишкового типу здатний легше виживати у венозних судинах і схильний метастазувати гематогенним шляхом, тоді як дифузний рак шлунка, як правило, поширюється через перитонеальні поверхні. Змішаний рак шлунка характеризується гіршим прогнозом порівняно з кишковим або дифузним типами і демонструє подвійну метастатичну картину (гематогенні метастази та перитонеальна дисемінація з метастазами в лімфатичних вузлах), ймовірно, через сукупний несприятливий ефект двох компонентів у межах однієї пухлини.

За класифікацією BOO3 виділяють п’ять основних гістопатологічних підтипів раку шлунка: тубулярну аденокарциному, що складається з трубчастих, залозистих або ацинарних структур різного діаметра та ступеня диференціації (деякі солідні карциноми можна класифікувати як високодиференційовані тубулярні аденокарциноми); папілярний рак, який демонструє пальцеподібну сосочкову архітектуру, зрештою змішаний із залозистими структурами (тубуло-папілярний фенотип); дискогезивна карцинома (poorly cohesive carcinoma), що складається з пухлинних клітин, ізольованих або у невеликих скупченнях без клітинної згуртованості; муцинозна аденокарцинома, яка визначається наявністю пулв’язу, що становить >50% пухлини; змішані карциноми, які мають виражений тубуло-папілярний погано згуртований компонент. У змішаних карциномах два компоненти можуть бути поєднані, суміжні або повністю розділені.

Система оцінювання (аденокарцинома шлунка низького або високого ступеня диференціації) застосовується насамперед до тубулярних, папілярних і тубуло-папілярних підтипів. Тубулярні та папілярні карциноми приблизно відповідають раку шлунка кишкового типу, тоді як дискогезивні карциноми – дифузному підтипу Lauren.

Класифікація пухлин травної системи BOO3 (2019) підкреслює важливість розрізнення різних підтипів у категорії дискогезивних карцином на основі наявності та кількості кільцеподібних клітин. За визначенням, перснеподібні клітини мають багато муцину у вакуолі, що заповнює цитоплазму та виштовхує ядро на периферію клітини. Дискогезивні карциноми типу перснеподібноклітинних складаються переважно або виключно (наприклад, >90%) із перснеподібних клітин, тоді як перснеподібноклітинні дискогезивні карциноми утворені з дискогезивних та інфільтруючих клітин без класичної морфології. Важливо розпізнати цей останній підтип дискогезивного раку шлунка, оскільки прогноз при ньому гірший, ніж при суто перснеподібній карциномі.

Ранній рак шлунка

Ранній рак шлунка – карцинома, що обмежується слизовою оболонкою шлунка та/або підслизовою, незалежно від стану лімфатичних вузлів, із хорошим прогнозом. На жаль, при деяких видах раннього раку шлунка виникають метастази у лімфатичних вузлах, а останні дослідження зосереджені на ключових параметрах, які можуть бути пов’язані з погіршенням прогнозу. Зокрема, розміри, глибина інфільтрації

та гістологічний тип пухлин, а також розподіл метастазів у лімфатичних вузлах є маркерами погіршення виживаності у підгрупі пацієнтів із цими пухлинами.

Корисна класифікація була впроваджена Kodama у 1983 р., вона визначає закономірності росту раннього раку шлунка та співвідносить їх із прогнозом (табл.). Новітні дослідження підтвердили важливість цієї класифікації, яка повинна бути частиною патоморфологічного звіту як у хірургічних матеріалах, так і, що важливіше, в матеріалах ендоскопічної біопсії.

Таблиця. Класифікація Kodama моделей росту раннього раку шлунка	
Пухлина	Тип росту
Невелика внутрішньослизова (M)	Внутрішньослизовий РРШ розміром <4 см
Невелика внутрішньослизова (SM)	Внутрішньослизовий РРШ розміром <4 см з мінімальною інвазією субмукозного шару
Супермукозна (M)	Внутрішньослизовий РРШ розміром >4 см
Супермукозна (SM)	Внутрішньослизовий РРШ розміром >4 см з мінімальною інвазією субмукозного шару
Пенетруюча (PEN) A	РРШ розміром <4 см з масивною інвазією субмукозного шару та вузловим типом росту
Пенетруюча (PEN) B	РРШ розміром <4 см з масивною інвазією субмукозного шару та типом росту «пилка»
РРШ – ранній рак шлунка.	

Імуногістохімічні біомаркери та молекулярні підтипи

Рак шлунка є результатом накопиченого геномного пошкодження, яке впливає на необхідні для розвитку раку клітинні функції. При раку шлунка виявлено численні мутації генів, зміни кількості соматичних копій, епігенетичні та транскрипційні зміни, що підкреслює його молекулярну гетерогенність. Молекулярні класифікації на основі інтегративного аналізу кількох геномних і протеомних даних включають класифікацію Singapore-Duke group на основі профілювання експресії генів, а також молекулярні класифікації, запропоновані The Cancer Genome Atlas та Asian Cancer Research Group.

Знакове дослідження раку шлунка з його стратифікацією на основі молекулярного профілю було проведено дослідницькою мережею The Cancer Genome Atlas (TCGA). Вона визначає чотири молекулярні підтипи: рак шлунка, асоційований з EBV, який характеризується повторними мутаціями *PIK3CA*, високим рівнем гіперметилування ДНК, частим *JAK2* і *CD274* (PD-L1), ампліфікацією та збагаченням генами, що беруть участь у імунній сигналізації; рак шлунка з високим рівнем MSI, який характеризується пригніченням *MLH1* і, як наслідок, високим рівнем гіперметилування ДНК; геномно стабільний рак шлунка, асоційований із дифузною морфологією та періодичними *CDH1* та *RHOA*; рак шлунка з хромосомною нестабільністю, що демонструє велику кількість мутацій *TP53* та ампліфікацію рецепторів тирозинкінази. Прогностична цінність молекулярної класифікації TCGA полягає в тому, що при раку шлунка, асоційованому з EBV та високим рівнем MSI, прогноз є найкращим, можливе досягнення відповіді на мішеневу імунотерапію; при хромосомно нестабільних пухлинах прогноз помірно поганий, але вони чутливі до хіміотерапії, тоді як при геномно стабільних пухлинах прогноз найгірший, вони стійкі до хіміотерапії.

Загалом морфологія злоякісного новоутворення може дати уявлення про біологію пухлини, її слід використовувати як основу для ідентифікації клінічно значущих підгруп, як основу побудови алгоритмів для спрямованої та економічно ефективної молекулярної характеристики. Крім того, практичні алгоритми, засновані на імуногістохімічному дослідженні та гібридизації *in situ*, можуть застосовуватися в рутинній діагностичній практиці для переведення специфічних імунофенотипів у молекулярні підгрупи з предиктивною та прогностичною значущістю. Таким чином, позитивна гібридизація *in situ* для EBV-кодованої малої РНК (EBER) дає змогу відрізнити EBV-асоційований рак шлунка, втрата експресії білків відновлення невідповідності ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) – ідентифікувати більшість видів раку шлунка з високим статусом MSI. Геномно стабільний рак шлунка ідентифікується за дискогезивною морфологією й аномальною імунореактивністю Е-кадгерину (зниження мембранного, пунктирного, цитоплазматичного або його відсутність); аберантна експресія *p53* (надмірна експресія або загальна втрата) уможливило відрізнити тип хромосомно нестабільного раку шлунка від активації *TP53*.

Продовження статті у наступному номері.

За матеріалами I. Gullo et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. Pathologica. 2020; 112: 166-185. doi: 10.32074/1591-951X-166.

Підготував Назар Лукавецький



Леналідомід і помалідомід у лікуванні пацієнтів з множинною мієломою

Множинна мієлома (ММ) – В-клітинна злоякісна пухлина, морфологічним субстратом якої є плазматичні клітини, що продукують моноклональний імуноглобулін. ММ є другим за поширеністю гематологічним злоякісним новоутворенням у Європі, де вона зустрічається із частотою 4,5–6,0 на 100 000 населення на рік. Хоча на сьогодні ММ все ще залишається невиліковною хворобою, нові досягнення у її діагностиці та терапії дають змогу сподіватися, що ММ можна буде перевести у категорію хронічного захворювання.

Якщо раніше лікування пацієнтів з ММ обмежувалося трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), застосуванням алкілувальних агентів і кортикостероїдів, то сучасна стратегія лікування ММ доповнилася новими лікарськими засобами, які істотно покращили виживаність таких хворих.

Про роль леналідоміду та помалідоміду у лікуванні ММ у рамках вебінару розповів міжнародний експерт, професор Ягеллонського університету (м. Краків, Польща) Артур Юрчишин.



А. Юрчишин

— Основною метою лікування ММ є досягнення якомога глибшої відповіді, що дозволить подовжити життя пацієнтів (Р. Karoor et al., 2013). Ретроспективний аналіз даних 1175 хворих продемонстрував, що повна відповідь (ПВ) корелює з тривалою виживаністю без прогресування (ВБП) та загальною виживаністю (ЗВ) у пацієнтів із вперше виявленою ММ незалежно від віку. Так, при медіані спостереження 29 міс трирічна ВБП та ЗВ становили 67 і 27% (відносний ризик – ВР – 0,16; $p < 0,001$) у пацієнтів, у яких було досягнуто ПВ, та 91 і 70% (ВР 0,15; $p < 0,001$) у тих, хто досяг дуже хорошої часткової відповіді (ЧВ; F. Gay et al., 2011).

Вагомий вплив на результати лікування ММ має відсутність мінімальної залишкової хвороби (МЗХ). Так, доведено, що повна ремісія при ММ за відсутності досягнення МЗХ-негативного статусу не сприяє подовженню ВБП та ЗВ порівняно з майже повною або частковою відповіддю (медіана ВБП склала 27; 27 та 29 міс, а медіана ЗВ – 59; 64 та 65 міс відповідно). Натомість МЗХ-негативний статус асоціюється із тривалою ВБП (медіана ВБП склала 63 міс; $p < 0,001$) та ЗВ (медіана ЗВ не досягнута; $p < 0,001$) у всіх підгрупах, незалежно від виду лікування та групи ризику пацієнта (J. Lahuerta et al., 2017).

Імуномодулювальні препарати сьогодні є основою лікування хворих із ММ і застосовуються при вперше встановленому діагнозі ММ як підтримуюча терапія після аутологічної ТГСК та при рефрактерній/рецидивуючій ММ (ppMM).

Леналідомід у першій лінії терапії

Обов'язковою опцією лікування хворих молодого віку із вперше діагностованою ММ є підтримуюча терапія після аутологічної ТГСК, а у старших хворих – тривала терапія. Тривала безперервна терапія ММ забезпечує більш обнадійливі результати виживаності хворих, ніж фіксована схема лікування. Зокрема, в об'єднаному аналізі трьох великих рандомізованих досліджень III фази, які включали осіб із вперше діагностованою ММ, вища ВБП та ЗВ були зафіксовані у групі хворих, які отримували пролонговане лікування, ніж у пацієнтів, що перебували на терапії з фіксованою тривалістю. Так, медіана ВБП склала 32 проти 16 міс (ВР 0,47; $p < 0,001$), медіана часу до наступного прогресування (ВБП2) – 55 проти 40 міс (ВР 0,61; $p = 0,001$), а 4-річна ЗВ – 69 проти 60% відповідно (ВР 0,69; $p = 0,003$; A. Palumbo et al., 2015).

Стандартами терапії хворих на ММ, які не є кандидатами на ТГСК, є схеми бортезоміб/мелфалан/преднізон (VMP; J.F. San Miguel et al., 2013) та леналідомід у поєднанні з низькими дозами дексаметазону (Rd; L. Benboubker et al., 2014). Ефективність леналідоміду у пацієнтів, які не є кандидатами на проведення ТГСК, була продемонстрована у дослідженні FIRST. Так, у його учасників, які тривалий час отримували терапію за схемою Rd, ЗВ була істотно більшою порівняно хворими, що лікувалися за аналогічною схемою з обмеженою тривалістю – 18 міс (Rd18) чи схемою MPT (мелфалан/преднізон/талідомід): 4-річна ЗВ становила 59% у групі Rd, 56% – Rd18, 51% – MPT (ВР 0,78; 95% ДІ 0,67–0,92; $p = 0,0023$; L. Benboubker et al., 2014). У 2018 р. отримані оновлені дані дослідження FIRST, згідно з якими пролонгована терапія за схемою Rd знижувала ризик прогресування ММ на 31% та ризик смерті на 22% порівняно зі схемою MPT. Так, 4-річна ВБП становила 32,6% у групі Rd, 14,3% у групі Rd18 та 13,6% у групі

MPT, а 4-річна ЗВ – 59,0; 58,0 та 51,7% відповідно (T. Facon et al., 2018).

Пролонгована терапія за схемою Rd знижувала ризик прогресування та смерті порівняно зі схемою MPT на 36% у пацієнтів віком ≤ 75 років (ВР 0,64; 95% ДІ 0,53–0,77; $p < 0,001$) та на 20% – в осіб віком ≥ 75 років (ВР 0,80; 95% ДІ 0,62–1,03; $p = 0,084$; C. Hulin et al., 2017). При підгруповому аналізі за цитогенетичними параметрами пролонгована терапія за схемою Rd виявилася найефективнішою для пацієнтів групи невисокого ризику та знижувала ризик смерті на 34% порівняно зі схемою MPT (H. Avet-Loiseau et al., 2015).

Серед хворих, які перебували на пролонгованій терапії Rd, лише 37% осіб віком ≤ 75 років та 44% – віком ≥ 75 років потребували зниження дози препарату внаслідок розвитку побічних проявів. Найчастішими гематологічними побічними проявами 3–4 ступеня були нейтропенія й анемія. Частота нейтропенії 3–4 ступеня була вищою у пацієнтів, які отримували терапію за схемою MPT, ніж Rd та Rd18, незалежно від віку. Серед негематологічних побічних проявів 3–4 ступеня, що виникали при прийомі леналідоміду в обох групах (Rd та Rd18), найчастіше реєстрували інфекції незалежно від віку (C. Hulin et al., 2017).

Метааналіз 5 рандомізованих клінічних досліджень підтвердив вищу ефективність пролонгованої терапії Rd порівняно зі схемами бортезоміб/мелфалан/преднізон, мелфалан/преднізон (MP) та MPT, про що свідчив нижчий ризик прогресування або смерті та вища ЗВ (K. Weisel et al., 2017).

Які фактори впливають на вибір першої лінії лікування при ММ?

Схема Rd є опцією вибору у випадках, коли перевага надається пероральному застосуванню лікарських засобів та у першій лінії терапії для пацієнтів, які не є кандидатами на аутологічну ТГСК. Схеми, що містять бортезоміб, залишаються основними в лікуванні пацієнтів з мієломною нефропатією. Схема VMP може мати перевагу у разі необхідності досягнення тривалішого інтервалу без лікування, проте пролонгована терапія Rd сприяє подовженню часу до наступної лінії терапії порівняно із схемою VMP: медіана часу до наступної лінії терапії склала 36,7 міс (T. Facon et al., 2018) проти 30,7 міс (J.F. San Miguel et al., 2013). VMP є схемою вибору для пацієнтів групи високого цитогенетичного ризику (P. Sonneveld et al., 2016).

Підтримуюча терапія з використанням леналідоміду

Метааналіз результатів 3 досліджень III фази продемонстрував, що при застосуванні леналідоміду для підтримуючої терапії після аутологічної ТГСК спостерігалось зниження ризику смерті на 26% та подовження медіани ЗВ на 2,5 року. Семирічна ЗВ становила 50% у контрольній групі та 62% у групі хворих, які отримували підтримуючу терапію леналідомідом. Медіана ЗВ склала 86 міс у контрольній групі та не була досягнута у групі леналідоміду (ВР 0,74; 95% ДІ 0,62–0,89; $p = 0,001$; McCarthy et al., 2017).

Леналідомід у лікуванні ppMM

Ефективність і безпеку застосування леналідоміду в комбінації з дексаметазоном (Len + Dex) та монотерапії дексаметазоном у пацієнтів з ppMM порівнювали у двох багатоцентрових рандомізованих

плацебо-контрольованих дослідженнях III фази – ММ-009 та ММ-010. До дослідження залучали пацієнтів з ppMM, які попередньо отримали не більше трьох схем хіміотерапії. Леналідомід призначали у дозі 25 мг/добу в 1–21-й дні 28-денного циклу. Додатково в обох групах призначали високі дози дексаметазону (40 мг/добу) в 1–4-й, 9–12-й та 17–20-й дні кожного циклу. Після чотирьох циклів лікування продовжували до прогресування захворювання, але дозу дексаметазону знижували до 40 мг/добу в 1–4-й дні кожного 28-денного циклу. Частота об'єктивної відповіді у групах Len + Dex склала 61,0 (ММ-009) та 60,2% (ММ-010) проти 19,9% (ММ-009) і 24,0% (ММ-010) при монотерапії дексаметазоном ($p < 0,001$). При аналізі виживаності у дослідженнях ММ-009 і ММ-010 було виявлено, що час до прогресування був достовірно більшим у групах пацієнтів, котрі отримували лікування за схемою Len + Dex, ніж у групах хворих, які приймали дексаметазон і плацебо (медіана склала 13,4 проти 4,6 міс; $p < 0,001$). При медіані спостереження 48 міс медіана ЗВ склала 38,0 міс у групі Len + Dex проти 31,6 міс у контрольній групі ($p = 0,048$). Достовірність даних зберігалась незважаючи на кросовер 47,6% хворих у групу більш ефективного лікування (Len + Dex). Трирічна ВБП у групі пацієнтів, які приймали леналідомід і дексаметазон, склала 13% (M.A. Dimopoulos et al., 2009).

Кращі результати було отримано у пацієнтів, яким леналідомід призначали після першого рецидиву ММ, порівняно з тими, хто отримував дві або більше ліній протипухлинного лікування. Так, медіана часу до прогресування склала 17,1 міс у групі хворих, які отримували леналідомід при першому рецидиві, проти 10,6 міс для пацієнтів, котрим препарат призначали після наступних рецидивів ММ ($p = 0,026$), а медіана ЗВ – 42,0 проти 35,8 міс відповідно ($p = 0,041$). У групі пацієнтів, які отримували леналідомід при першому рецидиві, частота об'єктивної відповіді (ОВ) склала 66,9 проти 56,8% у групі хворих, які отримували препарат у наступних лініях лікування ($p = 0,06$). При цьому ПВ та дуже хороша ЧВ були також значно вищими при першому рецидиві (20,3 та 19,5% проти 11,8 та 15,9% відповідно; $p = 0,025$; E.A. Stadtmauer et al., 2009).

Таким чином, комбінація Len + Dex найбільш ефективна при її ранньому призначенні (одна попередня лінія лікування) та може застосовуватись незалежно від виду попереднього лікування (аутологічна ТГСК, бортезоміб чи талідомід) із дещо нижчою ефективністю у пацієнтів, рефрактерних до талідоміду (M.A. Dimopoulos et al., 2011; E.A. Stadtmauer et al., 2009; M. Wang et al., 2008).

У ретроспективному аналізі даних досліджень ММ-009 та ММ-010 було з'ясовано, що 50,5% пацієнтів, у яких первинно досягнуто ЧВ, при подальшому лікуванні леналідомідом демонстрували ПВ або дуже хорошу ЧВ. При тривалому спостереженні впродовж 48 міс більші медіана тривалості відповіді, час до прогресування та ЗВ були отримані у пацієнтів з ПВ або дуже хорошою ЧВ, ніж у пацієнтів із ЧВ (24,0 проти 8,3 міс; $p < 0,001$; 27,7 проти 12,0 міс; $p < 0,001$; не досягнуто проти 44,2 міс; $p = 0,021$ відповідно), незалежно від часу, коли ПВ або дуже хороша ЧВ були досягнуті (J.L. Harousseau et al., 2010).

Отже, у пацієнтів, які відповіли на терапію Len + Dex, лікування у найкращій переносимій дозі кожного засобу слід продовжувати до прогресування захворювання; такий підхід може застосовуватися і до пацієнтів

зі стабілізацією захворювання, коли немає інших варіантів лікування (M.A. Dimopoulos et al., 2011).

У пацієнтів, які продовжували терапію Len + Dex, спостерігалася тенденція до тривалішої медіани ЗВ (50,9 проти 35,0 міс; $p=0,0594$) незалежно від кількості попередніх ліній лікування, рівня β_2 -мікроглобуліну, стадії захворювання за B.G. Durie та S.E. Salmon (J.F. San Miguel et al., 2013) та віку (A.A. Chanan-Khan et al., 2012).

Як відомо, леналідомід виводиться нирками, тому його ефективність прямо залежить від їх функції. Аналіз ефективності досліджуваних режимів лікування в пацієнтів із нирковою недостатністю показав, що статистичних відмінностей у досягненні ОВ між хворими з різними стадіями ниркової недостатності не було. У пацієнтів із нирковою недостатністю частіше виникала тромбоцитопенія, що потребувала зниження дози чи тимчасової відміни препарату, а ЗВ була нижчою порівняно з такою в осіб із нормальною чи незначно зниженою швидкістю клубочкової фільтрації ($p=0,006$). У 72% пацієнтів функція нирок на фоні прийому леналідоміду покращувалась (M.A. Dimopoulos et al., 2010).

При призначенні леналідоміду необхідно пам'ятати про вплив цитогенетичних порушень на результати лікування. Дослідження MM016 включало 159 пацієнтів із ррММ, з них у 54 було виявлено $\text{del}(13q)$, у 28 — $t(4;14)$ та у 12 — $\text{del}(17p13)$. Всі хворі отримували лікування комбінацією Len + Dex. ОВ була досягнута у 83,1% пацієнтів, при цьому у 13,1% отримали майже ПВ чи ПВ. ОВ була нижчою у пацієнтів з аномаліями $\text{del}(13q)$ та $\text{del}(17p13)$, проте не з аномалією $t(4;14)$ (частота ОВ склала 77,8; 58,3 та 78,5% відповідно). Час до прогресування захворювання та ЗВ у пацієнтів з аномаліями $\text{del}(13q)$ та $t(4;14)$ був зівставним із таким у пацієнтів без вказаних аномалій. Проте у пацієнтів з аномалією $\text{del}(17p13)$ спостерігали зменшення часу до прогресування й ЗВ до 2,2 та 4,7 міс відповідно. Окрім цього, прогресування швидше відбувалося у хворих, які попередньо отримували терапію із включенням талідоміду.

Яку схему лікування обрати при другому та наступних рецидивах?

Широке використання леналідоміду зумовлює розвиток рефрактерності до цього лікарського засобу у частини пацієнтів з ММ. Одним з ефективних препаратів для терапії ррММ є помалідомід. Ефективність помалідоміду підтверджена результатами багатоцентрового рандомізованого дослідження STRATUS, у яке було включено 682 пацієнти з ррММ, у 80,2% з них виявляли подвійну рефрактерність — до леналідоміду і бортезомібу. Отримані дані продемонстрували клінічно значущі переваги режиму. Так, при медіані спостереження 16,8 міс медіана ВБП і ЗВ у пацієнтів досягли 4,6 та 11,9 міс відповідно, частота ОВ — 32,6%, а тривалість відповіді — 7,4 міс.

У 2019 р. були опубліковані результати великого рандомізованого дослідження III фази OPTIMISM, у якому порівнювали ефективність двох схем терапії у 559 пацієнтів з ррММ, котрі раніше отримували щонайменше 2 курси терапії леналідомідом: схема 1 ($n=281$) — потрійна терапія (помалідомід/бортезоміб/дексаметазон — PVd), схема 2 ($n=278$) — терапія без помалідоміду (бортезоміб/дексаметазон — Vd). Усього було передбачено проведення 21 циклу терапії. 70% пацієнтів були рефрактерними до леналідоміду. Первинною кінцевою точкою дослідження була ВБП. Медіана тривалості терапії становила 8,8 міс у групі PVd та 4,9 міс у групі Vd. Лікування за схемою PVd сприяло зниженню ризику прогресування хвороби та смерті на 39% порівняно з Vd. У групі PVd медіана ВБП була значно більшою, ніж у групі Vd: 11,2 (95% ДІ 9,66-13,73) та 7,1 міс (95% ДІ 5,88-8,48) відповідно (рис. 1).

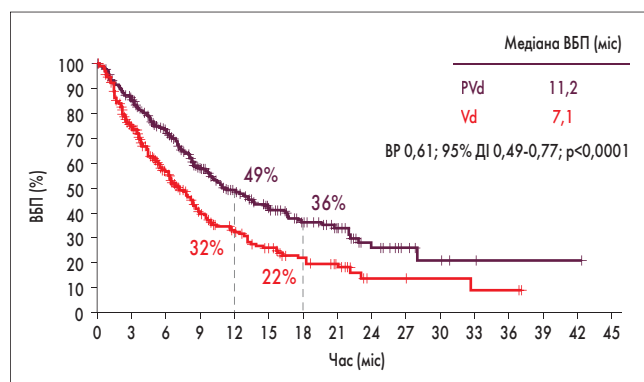


Рис. 1. ВБП у дослідженні OPTIMISM

Медіана ВБП у пацієнтів, котрі отримали 1 попередню лінію терапії, становила 20,73 міс у групі PVd та 11,63 міс — Vd. Ризик прогресування хвороби або смерті при застосуванні схеми PVd був на 46% нижчим порівняно з Vd. Пацієнти, котрі отримували PVd, також мали значно вищу ОВ (82,2% при лікуванні PVd та 50,0% — Vd; рис. 2).

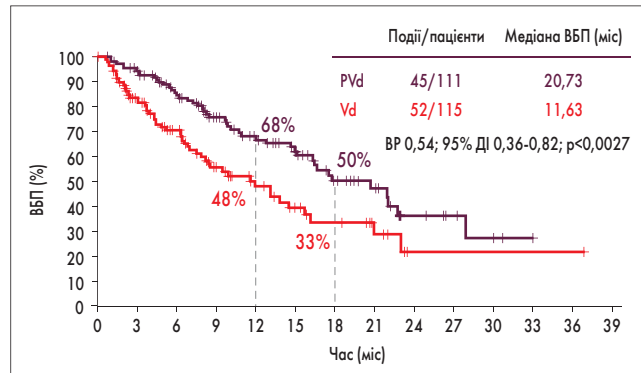


Рис. 2. ВБП у пацієнтів, котрі отримали одну попередню лінію терапії у дослідженні OPTIMISM

Найпоширенішими гематологічними побічними явищами 3-4 ступеня на тлі лікування помалідомідом та без нього були нейтропенія (42 проти 9%) і тромбоцитопенія

(27 проти 29%). Безпека помалідоміду залишалася керованою відповідно до профілю токсичності (P.G. Richardson et al., 2019).

Таким чином, доведено ефективність схеми Rd у лікуванні пацієнтів із вперше виявленою ММ, які не є кандидатами на ТГСК. У цьому аспекті найкращих результатів вдається досягти завдяки пролонгованому лікуванню за схемою Rd. Перевагу схеми Rd було продемонстровано у пацієнтів різних вікових груп і хворих із легкою та помірно нирковою недостатністю. Підтримуюча терапія леналідомідом показана усім пацієнтам після аутологічної ТГСК. Одним із рекомендованих варіантів лікування ррММ є схема Len + Dex, ефективність якої є найвищою у разі її призначення після першого рецидиву. Тривала терапія ММ забезпечує більш обнадійливі результати виживаності хворих порівняно з фіксованою схемою лікування, а керований профіль токсичності леналідоміду — тривалу гематологічну відповідь при хорошій переносимості препарату. Помалідомід — це ефективний базовий компонент терапії порятунку пацієнтів з рефрактерною до леналідоміду ММ, який у комбінації з дексаметазоном і бортезомібом дозволяє досягти хорошої та стійкої відповіді.

Підготувала **Ольга Нестеровська**







Помалідомід-Віста

Помалідомід 4 мг

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ



Synthon ВІРОБНИЦТВО:
Сітон Хіспанія, С.Л.

PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону)

- Пріоритетна схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше отримали не менше ніж один курс лікування [1]
- **Переваги:** застосування триплету PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону) істотно подовжує виживаність без прогресування — 11,2 міс — порівняно з Vd (бортезоміб + дексаметазон) — 7,1 міс [2]

Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону)

- Пріоритетна схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії [3-4]
- **Переваги:** при застосуванні схеми Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону) істотно подовжується медіана загального виживання — 12,7 міс — у порівнянні з високими дозами дексаметазону — 8,1 міс [5]

Література:
 1. Richardson P., Rocafiguera A.O., Beksac M. et al. Pomalidomide, bortezomib and low dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide exposed patients with relapsed or refractory multiple myeloma: phase 3 OPTIMISM trial. J Clin Oncol. 2018; 36(15, suppl.): Abstract 8001. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8001.
 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Помалідомід-Віста (Pomalidomide-Vista).
 3. NCCN guidelines, version 4.2020 Multiple Myeloma.
 4. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, 2019.
 5. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 14(11): 1055-66. DOI: 10.1016/S1473-2045(13)70380-2. PMID: 24007748.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Помалідомід-Віста. **Склад. Діючі речовини:** помалідомід. 1 капсула містить 2 мг, 3 мг або 4 мг помалідоміду. **Фармакотерапевтична група.** Імуносупресанти. Інші імуносупресанти. Код АТХ L04A X02. **Фармакологічні властивості.** Помалідомід чинить пряму протипроліферативну й імуномодулюючу дію на прискорюючи життя стромальних клітин, які сприяють росту клітин множинної мієломи. Протипроліферативний ефект помалідоміду опосередкований Т-клітинами та природними кілерами, та відбувається протизапальних цитокінів (наприклад, TNF та IL-6) молекулами. **Показання.** Помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном показаний для лікування хворих пацієнтів з множинною мієломою, які раніше отримували не менше ніж один курс лікування, що включав бортезоміб. Помалідомід у комбінації з дексаметазоном показаний для лікування хворих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом і бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії. **Рекомендована початкова доза помалідоміду становить 4 мг перорально один раз на день з 1-го по 14-й день із повторенням циклом через 21 день. Помалідомід застосовують у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном, початкова доза бортезомібу становить 1,3 мг/м², а доза дексаметазону становить 20 мг на день. Протипоказання.** Високий ризик рецидиву хвороби, якщо не виконані всі умови програми із запобігання вагітності. Пацієнти чоловічої статі, які не в змозі виконувати необхідні контрацептивні заходи. Позиція чутливості до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Категорія вагітності.** За рецептом. **Виробник.** Сітон Хіспанія, С.Л.

Реєстраційне посвідчення
 № UA/18299/01/03.
 Наказ Міністерства
 охорони здоров'я України
 № 2032 від 04.09.2020,
 термін дії по 13.05.2025.

vista.org.ua
vista-mediclub.com



Хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) займають велику частку в структурі онкогематологічної патології. Тому для реалізації соціальних програм і захисту пацієнтів із ХЛПЗ в Україні 21 серпня 2006 р. була створена ВГО «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями» (далі – асоціація), яка об'єднала зусилля медичних працівників, учених, пацієнтів та членів їхніх родин, а також небайдужих громадян для боротьби з цими хворобами. Асоціація сприяє науковцям і медичним працівникам у розробленні та впровадженні нових технологій лікування та діагностики ХЛПЗ, проведенні клінічних досліджень, забезпеченні лікарськими препаратами та засобами медичного призначення, практичному здійсненні загальнодержавних, регіональних, місцевих і міжнародних програм, спрямованих на підтримку та лікування хворих. Важливим аспектом діяльності організації є надання інформаційної, медичної та психологічної підтримки пацієнтам із ХЛПЗ та їхнім родинам. За час свого існування асоціація допомогла пройти лікування та реабілітацію сотням пацієнтів. Для багатьох вона стала променем надії в боротьбі з лімфомою.

П'ятнадцята річниця Асоціації допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями — досягнення та співпраця

10 вересня спільно з Національним інститутом раку, Асоціацією онкогематологів України, компаніями Roche і Takeda асоціація провела форум «Об'єднання зусиль медицини та пацієнтів по упередженню, виявленню та лікуванню лімфом», присвячений 15-й річниці від заснування та Всесвітньому дню боротьби з лімфопроліферативними захворюваннями. У заході взяли участь провідні фахівці в галузі онкогематології, терапії та фізичної реабілітації.



З вітальним словом виступила голова правління Асоціації допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями Валентина Іванівна Юрчишина. Вона зазначила, що ця організація є ма-яком для багатьох пацієнтів та їхніх родин, адже допомагає пережити всі труднощі, пов'язані з ХЛПЗ, та зрозуміти, що вони не залишилися на-одинці зі своїм діагнозом.

Форум розпочався із перегляду фільму «Я буду жити». У ньому розповідалося про головні завдання асоціації, а також результати невтомної та клопіткої праці її членів, лікарів, які безпосередньо надають допомогу хворим з лімфомами, представників інших пацієнтських організацій, котрі беруть участь у спільних проєктах. Найемоційнішою частиною фільму стали історії пацієнтів з лімфомами, їхня невідомість впевненість у тому, що лімфома — не вирок, здатна додати віри тим, хто тільки розпочав свою боротьбу з цією недугою.

Також було продемонстровано відео «Разом ми можемо більше», у якому представники дружніх пацієнтських організацій ВГО онкоінвалідів «Разом проти раку», ВГО «Асоціація інвалідів розсіяного склерозу», ВГО «Українська асоціація батьків дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит «Радість руху», викладачі та студенти Київського національного університету культури та мистецтв, Київського національного університету технологій та дизайну, компанії «Рош Україна», Університету Модени та Реджіо-Емілії (Італія) висловили теплі слова підтримки та привітань з нагоди 15-річчя асоціації.



Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок відповідала на питання пацієнтів про медичні аспекти лікування та діагностики ХЛПЗ.

Шановна Ірино Анатоліївно, скажіть, будь ласка, чи змінилось протягом останніх 15 років лікування лімфом в Україні?

— Так звичайно, за цей час лікування пацієнтів з ХЛПЗ кардинально змінилося, оскільки гематологія, до сфери діяльності якої належать ці захворювання, розвивається дуже стрімко. Адже чим більше вчені знають про механізми виникнення лімфом, тим більше шансів розробити препарат, що впливатиме на ту чи іншу ланку патогенезу, а отже — і покращити ефективність лікування. Якщо 15 років тому проводилась лише хіміотерапія та починалась ера імунотерапії моноклональними

антитілами, то зараз розроблено великий спектр препаратів, які не є хіміотерапевтичними і діють вибірково саме на конкретну ланку патогенезу. Також надзвичайно важливо, що ці ліки стали значно доступнішими, ніж раніше, хоча деякі інноваційні препарати із доведеною ефективністю залишаються малодоступними для українських пацієнтів. Тому лікарі та члени асоціації тісно співпрацюють для вирішення цієї проблеми. В цілому за ці 15 років частка пацієнтів, які одужують після ХЛПЗ, значно зросла.

Чи наявні препарати, які можуть подолати дифузну В-великоклітинну лімфому?

— У 70-80% випадків В-великоклітинної лімфому за допомогою імунотерапії можна досягти тривалої та стійкої ремісії, яку підтверджують методом позитронної емісійної комп'ютерної томографії. Але, на жаль, ще залишаються 20-30% пацієнтів, яким не допомагає терапія першої лінії, їм необхідна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). В Україні зараз працює пілотний проєкт із трансплантації кісткового мозку, до якого залучені кілька закладів, у тому числі Національний інститут раку. За цим проєктом держава оплачує 100% витрат, необхідних для проведення ТГСК. Після трансплантації одужує приблизно половина з тих, кому не допомогла терапія першої лінії. Так, залишається частина хворих, які не одужують після отриманого лікування, але наука не стоїть на місці, і вчені активно працюють над розробленням ефективних препаратів і для цієї категорії людей.

Чи є різниця у лікуванні пацієнтів з лімфомою в Україні та в країнах Західної Європи? І як така різниця може відбиватися на результатах лікування?

— В Україні застосовують практично всі методи діагностики та лікування ХЛПЗ, які є світовими стандартами. Проте іноді є труднощі з їх фінансовою доступністю. Українські фахівці, що працюють у галузі онкогематології, постійно вдосконалюють свої професійні навички, відвідують міжнародні та всеукраїнські освітні заходи. У складних клінічних випадках вони, зазвичай, можуть радитися щодо призначення лікування та методів діагностики в провідних онкогематологів світу. Проте питання можливості виконання цих призначень, в першу чергу фінансової, залишається відкритим.

Яка роль реабілітації у лікуванні пацієнтів з лімфомами?

— Реабілітація є дуже важливим етапом у лікуванні лімфом. Адже завданням онкогематології є не лише вилікувати пацієнта, а й повернути його до повноцінного життя, щоб він міг реалізувати себе у професії та соціумі. Варто зауважити, що сучасні методи лікування в Україні дозволяють чоловікам і жінкам зберегти високу якість життя, а отже — фертильну функцію і стати батьками після лікування ХЛПЗ, якщо вони того забажають.



Керівник відділу клінічної фармакології та кардіоонкології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Миколайович Кожухов та науковий співробітник ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, кандидат медичних наук Наталія Василівна Довганич

представили доповідь «Кардіотоксичність під час хіміотерапевтичної терапії, її прояви в посттерапевтичний період».

— Сьогодні тісна співпраця онкологів і кардіологів, а також мультидисциплінарний підхід у веденні пацієнтів є дуже важливими аспектами у лікуванні злоякісних новоутворень. Після встановлення онкологічного діагнозу обов'язково слід обстежити хворих на наявність серцево-судинної патології, оскільки під час планування хіміотерапевтичної терапії чи оперативного втручання варто брати до уваги загальний стан і наявність коморбідних факторів у пацієнтів, адже лікування злоякісних новоутворень може зумовлювати різноманітні кардіоваскулярні ускладнення, які можуть стати причиною його призупинення. Тому завданням кардіологів є мінімізувати ці ризики, за необхідності призначити додаткові препарати і таким чином дати пацієнту шанс пройти повний курс лікування та досягти стійкої ремісії. Також надзвичайно важливим є нагляд кардіолога після завершення терапії, адже серцево-судинні ускладнення можуть проявлятися і через кілька років після досягнення ремісії.

Кардіоваскулярні ураження у хворих на лімфоми поділяють на ранні та відстрочені. Ранні проявляються протягом 1 року після лікування. До них належать дисфункція міокарда та серцева недостатність, тромбоемболія, ексудативний перикардит, аритмії. Відстрочені ураження спостерігаються протягом 5-10 років. Це ураження клапанів серця, дисфункція міокарда та серцева недостатність, перикардальні ускладнення, коронарна хвороба серця, тромбоемболізм, інсульт.

Ризик розвитку кардіотоксичності у хворих на лімфому зумовлений застосуванням високих доз антрациклінів (доксорубіцин ≥ 250 мг/м² площі поверхні тіла), високодозової променевої терапії (≥ 30 Гр) та опроміненням ділянки серця, а також поєднанням цих методів лікування. До факторів ризику розвитку кардіотоксичності з боку пацієнтів належать попередні захворювання міокарда (серцева недостатність, безсимптомна дисфункція лівого шлуночка, діагностована ішемічна хвороба серця та інші), попереднє застосування антрациклінів і променевої терапії пухлин, локалізованих у грудній клітці, вік, спадковість, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, куріння, зловживання алкоголем, ожиріння та гіподинамія.

У хворих, які будуть отримувати лікування з ризиком розвитку кардіотоксичності, необхідне періодичне проведення ехокардіографії. Перше обстеження виконують

до початку терапії, наступне — після введення доксорубіцину (240 мг/м²), потім пацієнтам, які отримували цей препарат у дозі 300 мг/м² та/або в яких виявлено кардіотоксичність під час хіміотерапії, — протягом 1 року, а також через 1 та 5 років після лікування.

Після прийому протипухлинних препаратів може виникати задишка, що також може бути проявом кардіотоксичності. Важливо, щоб пацієнт розумів, коли вона починається: в стані спокою чи після фізичних навантажень. У разі її появи хворий обов'язково має попередити про це свого лікаря. Проте задишка не завжди свідчить про кардіотоксичність, часто вона виникає при ураженні легень.

Ще одним симптомом може бути біль у ділянці серця, особливо якщо він з'являється після фізичних навантажень та стресу чи поєднується з онімінням лівої руки. Варто пам'ятати, що іноді біль у спині також може бути пов'язаний з ураженням серця.

Часто пацієнти запитують про можливість занять спортом. Згідно з результатами різних досліджень, фізичні навантаження не збільшують ризику розвитку кардіотоксичності, тож якщо пацієнт почувається добре, займатися вправами можна. Основна рекомендація стосується тривалості занять: фізичні навантаження допустимі по 30 хвилин 5 днів на тиждень, враховуючи самопочуття хворого. Варто зауважити, що пацієнтам з ураженням кісток не бажано займатися бігом і вправами, пов'язаними з підвищеним силовим навантаженням.

Знизити ризик виникнення серцево-судинних ускладнень допоможе зміна способу життя: відмова від алкоголю та куріння, нормалізація маси тіла та харчування, рівня холестерину та глюкози, рухова активність.



Про можливість завагітніти та народити здорову дитину після проходження курсу лікування онкогематологічних захворювань розповіла **старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової» НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук Ольга Олексіївна Єфіменко.**

Ольга Олексіївна зауважила, що сьогодні накопичено великий досвід народження здорових дітей після лікування онкогематологічних захворювань, а також що лімфома не є показанням до переривання вагітності на будь-якому терміні й оперативного розродження. Важливо, що сучасні препарати, які застосовуються при лімфомі, дозволяють продовжувати грудне вигодовування.



Лікар-онкогінеколог науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку (м. Київ) Людмила Анатоліївна Проскурня розповіла, що таке штучна менопауза під час лікування онкогематологічних захворювань і як вона впливає на репродуктивну функцію жінки, а також відповіла на запитання пацієнтів, які зіткнулися з цією проблемою.



Тему впливу хіміотерапії на нервову систему пацієнта розкрила **психотерапевт відділення радіаційної психоневрології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини» НАМН України, доцент кафедри неврології і психіатрії Київського медичного університету, кандидат медичних наук Наталія Анатоліївна Зданевич.**

— Доведено, що хіміотерапія впливає на периферичну нервову систему більше, ніж на центральну. Центральна нейротоксичність може проявитись на рівні спинного мозку мієлопатією, а на рівні головного мозку — психоветегативними порушеннями, гострою, підгострою чи прогресуючою енцефалопатією. Часто можуть спостерігатись такі прояви токсичності, як запаморочення та головний біль. Нейротоксичність є дозозалежним ефектом, тобто зі збільшенням дози деяких препаратів збільшуються її прояви. Ще одним видом нейротоксичності є периферична нейропатія, яка може проявлятися втратою рівноваги, онімінням долонь і стоп, тремором кінцівок, болем, підвищеною втомлюваністю, розладами слуху. Ці ускладнення можна коригувати прийомом кортикостероїдів.



Дуже часто пацієнти цікавляться питаннями правильного харчування при ХЛПЗ. Детально про це розповіла **доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Наталія Миколаївна Міхньова.**

— Є дві крайності у харчуванні пацієнтів: їсти все, що завгодно, або харчуватися за дієтами Певзнера, які вже давно втратили свою актуальність. Натомість у всіх міжнародних рекомендаціях ідеться про застосування методу тарілки здорового харчування із чіткими вказівками, які продукти і в яких співвідношеннях корисно споживати. Згідно з цією схемою будь-яка трапеза має бути різноманітною та збалансованою. Кожен прийом їжі має містити зернові у вигляді складних вуглеводів (каші, цільнозерновий хліб, хлібці), білки (м'ясо, риба, яйця, молочні продукти), жири у вигляді ненасичених жирних кислот, а також фрукти та овочі.

Протягом останніх років галузь онкогематології дуже активно розвивається. Доступнішими стали сучасні методи діагностики та лікування лімфом, збільшилася частка пацієнтів, які одужали після проведеної терапії. У нашій країні важливу роль у цьому відіграє Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями. Адже для пацієнтів з ХЛПЗ важливий не лише медичний супровід, лікування, а й психологічна та інформаційна підтримка. Їм важливо знати та надіятись, що вони не просто зможуть подолати цю недугу, а й повернуться до свого попереднього повноцінного життя і не залишаться сам на сам в боротьбі з лімфою. У цьому вже протягом 15 років їм допомагає та надалі допомагатиме асоціація.

Повний відеозапис форуму ви можете переглянути за посиланням: <https://www.youtube.com/watch?v=IWp2c99xXZI>.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**

ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2022 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», через регіональні передплатні агентства, через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>, 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 — 6 разів на рік
Вартість передплати
на 6 місяців — 369,95 грн;
на 12 місяців — 733,90 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 UA 063510050000026009643535200 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 41031234

Наша адреса: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

Телефон відділу передплати (044) 364-40-28.

E-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 063510050000026009643535200

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	12 місяців	733,90
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	(передплатний індекс — 37634)	

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

Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 063510050000026009643535200

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	12 місяців	733,90
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	(передплатний індекс — 37634)	

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

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Після встановлення діагнозу
метастатичний рак молочної залози HR+/HER2—

НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

НОВІ ДАНІ

KISQALI — інгібітор CDK4/6 з трьома показаннями до ТЕРАПІЇ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ, що підтверджують дані ТРЬОХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІІІ ФАЗИ*

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПРЕМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
з **ІА** та агоністом ЛГРГ
як терапія першої лінії

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
з **ФУЛВЕСТРАНТОМ**
як терапія першої або
другої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
з **ІА** як терапія
першої лінії

KISQALI (KISQALI)

Склад: діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибосиклібу суцукнат, що еквівалентно рибосиклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в перименопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону релізінг-гормону (ЛГРГ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортів Р-пр, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибосикліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнткам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Кіскалі дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибосиклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складатиме повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім — 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перименопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнткам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому Кіскалі. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препарату Кіскалі обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію.

Термін придатності. 3 роки. **Упаковка.** **1.** По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **2.** По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із **повною Інструкцією для медичного застосування препарату КІСКАЛІ. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

1. Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(7): 904-915.

2. Slamon DJ. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018; 36(24): 2465-2472.

3. Hortobagyi GN. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1; 29(7): 1541-1547. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov 1; 30(11): 1842.

* **MONALEESA-7:** Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ* зазначили покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,759 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: **Перша лінія терапії** (де повою або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (прогресування <12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP — відношення ризиків; ДІ — довірчий інтервал; ГТ — гормональна терапія; ЧДП — час до погіршення.

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу КІСКАЛІ® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389-39-33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез 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.

N. Harbeck, F. Franke, R. Villanueva-Vazquez, Y.-S. Lu, D. Tripathy, L. Chow, G.K. Babu, Y.-H. Im, D. Chandiwana, A. Gaur, B. Lanoue, K. Rodriguez-Lorenc, A. Bardia

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, у жінок у пременопаузі з поширеним HR+/HER2- PM3: результати лікування рибоциклібом у поєднанні з ендокринною терапією

Дані рандомізованого клінічного дослідження III фази MONALEESA-7

У своїй клінічній практиці онкологи неодноразово стикаються з певними труднощами у лікуванні раку молочної залози (PM3). Ці труднощі пов'язані не тільки з появою резистентності до лікування, а й із потребою забезпечення підтримки належної якості життя (ЯЖ) у молодих пацієнток.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, 2019) та останніми даними консенсусу Європейської школи онкології і Європейського товариства медичної онкології (2018) як терапію першої лінії у жінок у пременопаузі з гормон-рецепторпозитивним (HR+), негативним за експресією рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2-) поширеним PM3 рекомендовано призначати інгібітор цикліназидної кінрази 4/6 (CDK4/6) у поєднанні з ендокринною терапією (ET) [1, 2]. Ефективність такого режиму терапії порівнювали з плацебо у поєднанні з гозереліном і нестероїдним інгібітором ароматази (HIA) летрозолом або анастрозолом чи тамоксифеном у пацієнток у пременопаузі з HR+/HER2- PM3 у клінічному дослідженні III фази MONALEESA-7 [4].

У рамках цього клінічного дослідження було показано, що медіана виживаності без прогресування (ВБП) була більшою та складала 23,8 міс у групі рибоциклібу, тоді як у групі плацебо – 13,0 міс (відношення ризиків – BP – 0,55; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,44-0,69; $p < 0,0001$). Додавання рибоциклібу до ET також сприяло зростанню загальної виживаності (ЗВ) зі зниженням відносного ризику смерті на 29% порівняно з плацебо (BP 0,71; 95% ДІ 0,54-0,95; $p = 0,00973$). ЗВ через 42 міс спостереження складала 70,2% (95% ДІ 63,5-76,0) у групі рибоциклібу та 46,0% (95% ДІ 32,0-58,9) у групі плацебо [5].

Як правило, профіль безпеки можна було контролювати шляхом модифікації дози та схеми лікування [4].

Вторинним завданням дослідження MONALEESA-7 було оцінювання повідомлених пацієнтками результатів (Patient-reported Outcomes, PRO) щодо їх ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям (Health-related Quality of Life, HRQoL).

Матеріали та методи

Повідомлені пацієнтками результати

PRO оцінювали на основі затверджених Європейською організацією з вивчення лікування онкологічних захворювань (EORTC) анкет ЯЖ (QLQ-C30) з модулем специфічних для PM3 запитань (QLQ-BR23). Анкету EQ-5D-5L використовували для оцінювання показників PRO щодо ЯЖ пацієнток, їх працездатності, симптомів захворювання та побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням.

Час до настання погіршення (TTD) $\geq 10\%$ за шкалою загального стану/ЯЖ та вторинні результати PRO за анкетой EORTC QLQ-C30 були проаналізовані на основі 10-бального порога, який вважається еталоном клінічної значущості [6, 7]. Погіршення стану на 10% трактувалося як зниження показника ЯЖ $\geq 10\%$ порівняно з початковим за умови відсутності подальшого покращення ЯЖ вище цього порога протягом усього періоду лікування або смерті внаслідок будь-якої з причин.

Результати

Розподіл учасників

Як повідомлялося раніше, на момент закінчення збору даних 30 листопада 2018 р. 116 (34,6%) пацієнток групи рибоциклібу та 57 (16,9%) хворих групи плацебо продовжили лікування [5]. На час закінчення збору даних 219 (65,4%) пацієнток, які приймали рибоцикліб, та 280 (83,1%) хворих, яким призначали плацебо, припинили терапію. Головною причиною припинення лікування стало прогресування захворювання, яке спостерігалось у 51,6% учасників групи рибоциклібу та у 68,2% групи плацебо відповідно.

ЯЖ

ЯЖ оцінювали на початку дослідження та протягом усього лікування. 90 та 83% хворих груп рибоциклібу та плацебо відповідно заповнювали анкету EORTC QLQ-C30 на початку дослідження та через ≥ 1 період від його початку. Медіана TTD $\geq 10\%$ HRQoL значно зменшилася при застосуванні рибоциклібу порівняно з плацебо (35,8 проти 23,3 міс відповідно; BP 0,67; 95% ДІ 0,52-0,86; рис.).

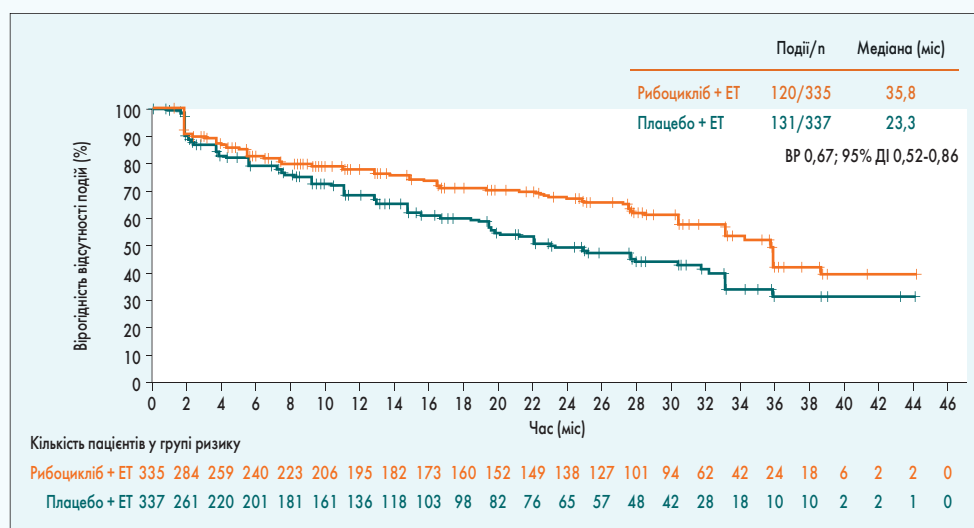


Рис. Час до настання погіршення $\geq 10\%$ загальної HRQoL у пацієнток, які отримували рибоцикліб, порівняно з плацебо

Зіставні результати були отримані при визначенні TTD $\geq 5\%$ (медіана у групі рибоциклібу складала 35,8 міс проти 23,3 у групі плацебо; BP 0,65; 95% ДІ 0,51-0,84) та TTD $\geq 15\%$ (медіана становила 38,7 та 33,1 міс у групі рибоциклібу та плацебо відповідно; BP 0,69; 95% ДІ 0,52-0,92). У пацієнток, які отримували рибоцикліб і в яких не відмічалось прогресування захворювання, спостерігалось відстрочення TTD $\geq 10\%$ HRQoL порівняно з учасниками, в яких захворювання прогресувало (медіана не досягнута – НД – проти 24,0 міс відповідно; BP 0,31; 95% ДІ 0,21-0,48).

Загальний стан здоров'я оцінювали як зміну від початкового рівня у лінійній моделі зі змішаними ефектами, в якій враховували дані лікування, фактори стратифікації та початкові показники стану здоров'я. Початкові показники загального стану здоров'я склали 64,7 у групі рибоциклібу та 65,1 у групі плацебо та були порівнянними зі значенням, характерним для великої загальної (неспецифічної для раку) популяції жінок віком 40-49 років у Північній Америці та Європі, в якій даний показник становив 62,9 [8]. Після 25 циклів, що відповідає середній тривалості лікування 2 роки в групі рибоциклібу [5], зміна середнього бала від початкового рівня в групі рибоциклібу ($n=164$) та в групі плацебо ($n=92$) становила +3,9 і +2,2 бала відповідно. Наприкінці лікування зміна середнього бала від початкового рівня в групі рибоциклібу ($n=182$) та у групі плацебо ($n=236$) дорівнювала -4,0 та -3,2 бала відповідно.

Лікування рибоциклібом при порівнянні з плацебо також супроводжувалося тривалішим покращенням ключових субдоменив опитувальника EORTC QLQ-C30, включаючи біль і втому. У групі рибоциклібу медіана TTD $\geq 10\%$ больового синдрому не була досягнута порівняно з групою плацебо (BP 0,65; 95% ДІ 0,45-0,92). Результати оцінювання TTD $\geq 10\%$ втомі не були настільки значущими, як загальної ЯЖ чи болю (BP 0,76; 95% ДІ 0,56-1,02). Порівнянні дані щодо переваг лікування рибоциклібом з результатами оцінювання загального стану здоров'я були отримані при оцінюванні TTD $\geq 10\%$ фізичного, емоційного та соціального показників.

Рибоцикліб схвалений до застосування у комбінації з HIA у пацієнток у пременопаузі, тому було проведено аналіз загального стану здоров'я та субдоменив EORTC QLQ-C30 опитувальника у когорті пацієнток, які приймали HIA (група рибоциклібу, $n=248$; плацебо, $n=247$). Результати в когорті HIA були загальною порівнянними з тими, що спостерігалися в загальній популяції пацієнток. Медіана TTD $\geq 10\%$ загального стану здоров'я становила 34,2 міс у групі рибоциклібу та 23,3 міс у групі плацебо (BP 0,69; 95% ДІ 0,52-0,91). У ключовому субдомени болю середня TTD $\geq 10\%$ не була досягнута у жодній з груп, проте BP було вищим у групі рибоциклібу (BP 0,64; 95% ДІ 0,43-0,96). Крім того, відмічалась дещо більша медіана TTD $\geq 10\%$ у групі рибоциклібу порівняно з плацебо (BP 0,78; 95% ДІ 0,56-1,10).

Обговорення

Таким чином, у дослідженні MONALEESA-7 було продемонстровано статистично значущі переваги щодо ВБП і ЗВ та керований профіль безпеки при застосуванні рибоциклібу у поєднанні з ET порівняно з призначенням плацебо та ET [4, 5]. Іншим ключовим аспектом клінічної користі комбінації рибоциклібу з ET, продемонстрованої у клінічному дослідженні, є HRQoL, що особливо актуально для жінок у пременопаузі, оскільки молоді пацієнтки можуть зіткнутися з істотним неспокоєм щодо впливу PM3 на їх здатність піклуватися про сім'ю та кар'єру [9]. У цьому дослідженні HRQoL зберігалася протягом усього лікування, а TTD загального стану здоров'я, ключових субдоменив болю та втомі був відстрочений при застосуванні рибоциклібу порівняно з плацебо. Схожі результати було отримано при застосуванні рибоциклібу порівняно з плацебо у когорті пацієнток, які приймали HIA.

У MONALEESA-7 подовження ВБП у групі рибоциклібу супроводжувалося покращенням загального стану порівняно з плацебо. Тобто у пацієнток, які отримували рибоцикліб, відмічався вищий рівень ЯЖ та довший період без прогресування захворювання, що, ймовірно, є ключовими факторами, які сприяють збільшенню тривалості TTD $\geq 10\%$ загального стану здоров'я у групі рибоциклібу.

Оцінка клінічної ефективності лікарського засобу базується на даних про ефективність, безпеку та HRQoL. Переваги щодо ВБП у групі рибоциклібу відмічалися у всіх трьох дослідженнях MONALEESA [4, 10-12]. У дослідженнях MONALEESA-3 та MONALEESA-7 у пацієнток, які приймали рибоцикліб, також було продемонстровано статистично значущі переваги щодо ЗВ [5, 13]. Профіль безпеки рибоциклібу чітко визначений і добре піддається контролю. Відповідно до підтримання рівня ЯЖ у групі рибоциклібу у дослідженні MONALEESA-7 окремі аналізи PRO показали, що рівень ЯЖ також залишався стабільним протягом усього лікування при додаванні рибоциклібу до летрозолу у дослідженні MONALEESA-2 та при поєднанні рибоциклібу з фулвестрантом у дослідженні MONALEESA-3 [14, 15].

Слід зазначити, що переваги додавання інгібіторів CDK4/6 до ET у плані HRQoL були менш значущими в інших дослідженнях III фази, хоча порівняння у перехресних дослідженнях слід проводити з обережністю. У дослідженні MONARCH-3 було показано, що додавання абемациклібу до HIA не призвело до статистично та клінічно значущих відмінностей у загальному стані здоров'я, про яке повідомляли пацієнтки. Однак слід враховувати той факт, що результати TTD в балах EORTC на момент написання цієї статті не були повідомлені [17]. У дослідженні PALOMA-2 оцінювання ЯЖ для палбоциклібу та летрозолу не проводилося за шкалою глобального стану здоров'я QLQ-EORTC C30, однак результати аналізу TTD за шкалою функціональної оцінки протипухлинної терапії PM3 (FACT-B) були зіставними у групах палбоциклібу та плацебо (BP 0,88; 95% ДІ 0,67-1,16) [18]. Результати досліджень MONARCH-3 і PALOMA-2 особливо актуальні, у них також вивчали ефективність поєднання інгібітору CDK4/6 з HIA у першій лінії терапії, хоча переважно у пацієнток у постменопаузі.

Таким чином, враховуючи значну клінічну користь в аспекті ВБП і ЗВ, що спостерігається в дослідженні MONALEESA-7, варто відзначити, що рибоцикліб у поєднанні з ET покращує ЯЖ у цій популяції пацієнток. Це підтверджує загальні клінічні переваги комбінованої терапії на основі інгібіторів CDK4/6 у лікуванні пацієнток у перт-пременопаузі з HR+/HER2- PM3.

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Harbeck N. et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1-8. DOI: 10.1177/1758835920943065.

Переклала з англ. Ірина Неміш

Більше матеріалів тут:



Світові стандарти керування болем, пов'язаним із раком

Біль – це симптом, який часто виникає в онкологічних пацієнтів, особливо на пізніх стадіях хвороби, коли поширеність процесу оцінюється понад 70% (R.K. Portenoy et al., 2011), і супроводжується погіршенням психічного та фізичного стану. За даними найбільшого систематичного огляду, поширеність болю перевищує 33% у пацієнтів після лікування й досягнення ремісії хвороби, 59% – в осіб, які отримали протиракове лікування, 64% – у хворих із поширеним/метастатичним/термінальним раком (М.Н.Ј. van den Beuken-van Everdingen et al., 2007). Крім того, біль може бути раннім симптомом деяких локалізацій раку: підшлункової залози (44%), голови та шиї (40%; A.W. Burton et al., 2007). Метою цієї статті є ознайомлення онкологів із ключовими положеннями міжнародних клінічних настанов щодо керування болем, зумовленим раком.

Водночас із подовженням виживаності онкологічних пацієнтів збільшується кількість хворих, які страждають від перситуючого болю. Близько 5-10% осіб, які подолали рак, відчувають хронічний біль, що значно знижує якість життя (M.D.R. Brown et al., 2014). Незважаючи на наявність клінічних настанов та доступність опіоїдів (є основою знеболювання при помірному та сильному болю), недостатнє знеболювання є поширеною проблемою. Так, дані європейських досліджень, які збігаються з такими США, показують, що різні типи болю та больового синдрому присутні при всіх стадіях раку, переважна частина пацієнтів (56,0-82,3%) не отримує належного знеболювання (H. Breivik et al., 2009). За опублікованими у 2014 р. даними систематичного огляду, у якому використовували індекс керування болем (Pain Management Index, PMI), близько 1/3 пацієнтів не отримують належного знеболювання, пропорційного інтенсивності болю (M.T. Gresco et al., 2014).

Аналіз вітчизняних статистичних даних виявив, що показник споживання морфіну в Україні у 2014 р. на душу населення був майже у 8 разів меншим за середній у світі та у 16 – у Європі. Водночас у нашій країні призначення та введення наркотичних анагетиків відрізняються від міжнародних рекомендацій щодо здійснення паліативного знеболювання пацієнтам: основну частину призначень становлять ін'єкційні форми (87% пацієнтів поліклінік та 69% пацієнтів виїзних бригад); прийом налбуфіну довготривалий (впродовж 2-53 днів); декілька наркотичних анагетиків призначають одночасно; режим призначення препаратів морфіну не дотримується; титрація дози відсутня (Н.О. Дацюк, 2017). Отже, в Україні проблема адекватного знеболювання онкологічних пацієнтів стоїть дуже гостро. Окрім вирішення проблеми на державному рівні щодо покращення паліативної допомоги населенню існує нагальна потреба у підвищенні рівня знань лікарів, які призначають знеболювальне лікування, ознайомленні з міжнародними клінічними настановами, що систематично оновлюються відповідно до вимог доказової медицини.

Клінічні настанови Європейського товариства медичної онкології (M. Fallon et al., 2018)

Невід'ємною частиною онкологічної допомоги є поточна та подальша оцінка болю. Самостійна регулярна оцінка інтенсивності болю за допомогою спеціальних шкал є першим кроком на шляху ефективного індивідуалізованого лікування. Найчастіше використовують візуальну аналогову шкалу (Visual Analog Scale, VAS), вербально-рейтингову шкалу (Verbal Rating Scale, VRS), цифрову рейтингову шкалу (Numerical Rating Scale, NRS; рис. 1).

Щодо загальних принципів ведення онкологічних пацієнтів із болем у рекомендаціях ESMO (2018) зазначено:

- пацієнти мають бути поінформовані про біль і можливі методи його лікування; пацієнтів слід заохочувати брати активну участь у процесі керування болем;
- знеболювання має бути цілодобовим, тобто повинні враховуватися період напіввиведення, біодоступність і тривалість дії різних препаратів;
- при хронічному болю анагетики слід застосовувати регулярно, а не за потреби;
- перевагу слід надавати пероральному способу введення знеболювальних засобів.

Тип знеболювання та доза препарату залежать від інтенсивності болю. Ці параметри мають бути врегульовані залежно від інтенсивності болю для досягнення балансу між оптимальним рівнем знеболювання та мінімальними побічними ефектами.

У рекомендаціях ESMO (2018) описується стратегія триступеневого знеболювання онкологічних пацієнтів: від

застосування неопіоїдних анагетиків до слабких і сильних опіоїдів (залежно від інтенсивності болю). Вона була розроблена Всесвітньою організацією охорони здоров'я ще у 1986 р. Згідно з цією стратегією, ненаркотичні анагетики можна використовувати на всіх етапах знеболювання, проте вони мають більше значення на перших двох етапах. Крок 1 – це застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та парацетамолу. Наркотичні (опіоїдні) анагетики є основою знеболювання в онкологічних хворих. Їх класифікують за здатністю контролювати біль різної інтенсивності: від легкого помірного (крок 2) до помірного сильного (крок 3).

Запропонована наприкінці ХХ ст. стратегія триступеневого знеболювання розповсюджена в цілому світі. Проте медицина розвивається, з'являються нові методи оцінки болю, лікарські форми, які не були доступні раніше. Триступеневе знеболювання залишається корисним навчальним інструментом, але не є строгим клінічним протоколом для лікування (G. Vargas-Schaffer, 2010).

Незалежно від стратегії, опіоїдні анагетики є основою знеболювальної терапії у пацієнтів, які страждають від помірно сильного та сильного болю. Згідно з останнім звітом ESMO та Європейської асоціації паліативної допомоги, у Європі використовують морфін, метадон, оксикодон, гідроморфон, фентаніл, альфентаніл, бупренорфін, діаморфін, леворфанол та оксиморфон (N.I. Cherny et al., 2010). У деяких країнах збільшилося використання оксикодону та пластирів фентанілу й бупренорфіну (E. Bandieri et al., 2009). До списку основних лікарських засобів для боротьби з раковим болем Всесвітньої організації охорони здоров'я входять морфін, метадон та фентанілові пластири. В останньому систематичному Кокранівському огляді було проаналізовано дані 62 досліджень за участю 4241 особи (P.J. Wiffen et al., 2016) та підтримано застосування перорального морфіну як ефективного знеболювального засобу при раку з низьким рівнем (6%) зареєстрованих недопустимих побічних ефектів. Трансдермальний фентаніл також характеризується аналогічними показниками знеболювання та вважається ефективним і добре переносимим знеболювальним засобом (P.J. Wiffen et al., 2017).

Рекомендації ESMO (2018) щодо лікування болю від помірного до сильного:

- препаратом вибору для лікування болю від помірної до сильної інтенсивності є морфін (І, А);
- середнє співвідношення відносної ефективності морфіну залежно від шляху введення становить: перорального до внутрішньовенного (в/в) 1:2-1:3 (ІІ, А), перорального до підшкірного (п/ш) 1:2-1:3 (ІV, С);
- фентаніл і бупренорфін (при трансдермальному або в/в застосуванні) є найбезпечнішими опіоїдами у пацієнтів із хронічною хворобою нирок 4 або 5 ступеня (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв; ІІІ, В);
- за відсутності адекватного знеболювання (незважаючи на збільшення дози опіоїдів) або наявності неприйнятних побічних ефектів унаслідок введення опіоїдів слід розглянути можливість застосування іншого опіоїду (ІІІ, С);
- п/ш шлях введення морфіну, діаморфіну та гідроморфону є зручним та ефективним і може використовуватися як альтернативний спосіб у пацієнтів, у яких неможливе пероральне або трансдермальне застосування (ІІІ, В);
- в/в спосіб введення слід розглянути при неможливості п/ш застосування (периферичний набряк, порушення згортання крові, порушення периферичного кровообігу та потреба у введенні великого об'єму та дози препарату; ІІІ, В);
- в/в спосіб застосування є опцією для титрування опіоїдів при потребі швидкого контролю болю (ІІІ, В).

Препарати для трансдермального застосування фентанілу та бупренорфіну найкраще підходять для пацієнтів, які потребують

постійного знеболювання. Однак фентаніл протипоказаний при титруванні опіоїдів, у пацієнтів, які раніше не отримували опіоїдів, та для контролю різкого загострення болю (G.K. Gourlay, 2001). Трансдермальний фентаніл є помічним в осіб з нудотою, блюванням, розладами ковтання, запором, низьким комплаєнсом (S. King et al., 2011).

З часом (інколи раптово) клінічна ефективність призначеного на початку знеболювальної терапії опіоїду може знизуватися, що призводить до потреби підвищення дози. У деяких випадках підвищення дози не супроводжується знеболюванням. Крім того, можливе виникнення побічних ефектів, які неможливо коригувати за допомогою симптоматичної терапії (S. Mercadante et al., 2001). У разі неадекватного знеболювання чи появи побічних ефектів, що не піддаються корекції, слід припинити введення препарату та запропонувати інший опіоїд (N. Cherny et al., 2001).

«Перемикання» (ротація) опіоїдів – це тактика заміни одного опіоїдного анагетика на інший з метою покращення відповіді на терапію опіоїдами, підвищення знеболювального ефекту, зменшення вираженості побічних ефектів. Незважаючи на відсутність рандомізованих клінічних досліджень щодо заміни опіоїдів, на практиці такий підхід застосовується. Також немає доказів, що одна послідовність опіоїдів є кращою за іншу. Цей підхід вимагає ознайомлення з еквівалентними анагетичними дозами різних опіоїдів. Перехід з одного опіоїду на інший не має базуватися лише на математичних розрахунках, а має враховувати конкретну клінічну ситуацію: інтенсивність болю та вираженість побічних ефектів, наявність коморбідної патології та прийом інших лікарських препаратів. Крім того, необхідно виключити фармакокінетичні фактори, які можуть вплинути на ефективність препаратів (S. Mercadante et al., 2016). При переході з одного опіоїду на інший рекомендовано використовувати коефіцієнт конверсії дози (мають різний ступінь достовірності; табл. 1).

Таблиця 1. Анагетичне співвідношення препаратів при «перемиканні» опіоїдів	
Опіоїдні анагетики	Співвідношення
Пероральний морфін і пероральний оксикодон	1,0:1,5
Пероральний оксикодон і пероральний гідроморфон	1:4
Пероральний морфін і трансдермальний бупренорфін	75:1
Пероральний морфін і трансдермальний фентаніл	100:1
Пероральний морфін і пероральний метадон	Від 1:5 до 1:12
Пероральний морфін і пероральний гідроморфон	Від 1:5 до 1,0:7,5

Авторитетні міжнародні організації розробляють спеціальні посібники для пацієнтів щодо лікування різних видів раку, супровідної та паліативної допомоги. Це дозволяє поширювати серед пацієнтів і їх родичів актуальну та достовірну інформацію, яка базується на клінічних настановах для лікарів, у доступному для сприйняття форматі. Посібник ESMO для пацієнтів щодо керування болем також доступний на його офіційному сайті. У ньому зазначено, що для лікування болю від помірної до сильної інтенсивності застосовують морфін, оксикодон, фентаніл, гідроморфон та метадон. Найчастіше для зменшення вираженості болю при раку застосовується морфін. Після досягнення стабільного стану пацієнту можуть бути запропоновані трансдермальні фентанілові або бупренорфінові пластири. Вони забезпечують надходження відповідної дози анагетика без потреби нагадування про необхідність прийняти ліки.

Клінічні настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо знеболювання онкологічних пацієнтів

У 2018 р. були опубліковані оновлені клінічні рекомендації щодо фармакологічного та променевого лікування болю, зумовленого раком, у дорослих (включаючи осіб старше 60 років) і підлітків (віком 10-19 років). Повністю усунути біль у всіх онкологічних пацієнтів неможливо, тому метою керування болем при раку є забезпечення прийнятної якості життя. Користь від знеболювання повинна бути збалансованою з можливими побічними ефектами та передозуванням, які можуть призвести до пригнічення дихання.

Пацієнти з раком можуть потребувати знеболювання на будь-якій стадії раку, а не лише на термінальних стадіях. При ранньому початку паліативної допомоги одночасно з проведнням основного протиракового лікування можна досягти кращих результатів з точки зору контролю симптомів. Однак часто у пацієнтів діагностують рак на запущених стадіях, коли протиракове лікування є неефективним. У таких випадках кращим варіантом лікування є паліативна допомога та, за необхідності, зменшення вираженості болю. На думку експертів і за даними з деяких країн із низьким рівнем доходу, близько 80% хворих, які помирають від раку, відчувають помірний або сильний біль у середньому протягом 90 днів (F.M. Knaul et al., 2018). Основою лікування болю при раку є фармакотерапія, але променева терапія, анестетичні, нейрохірургічні,

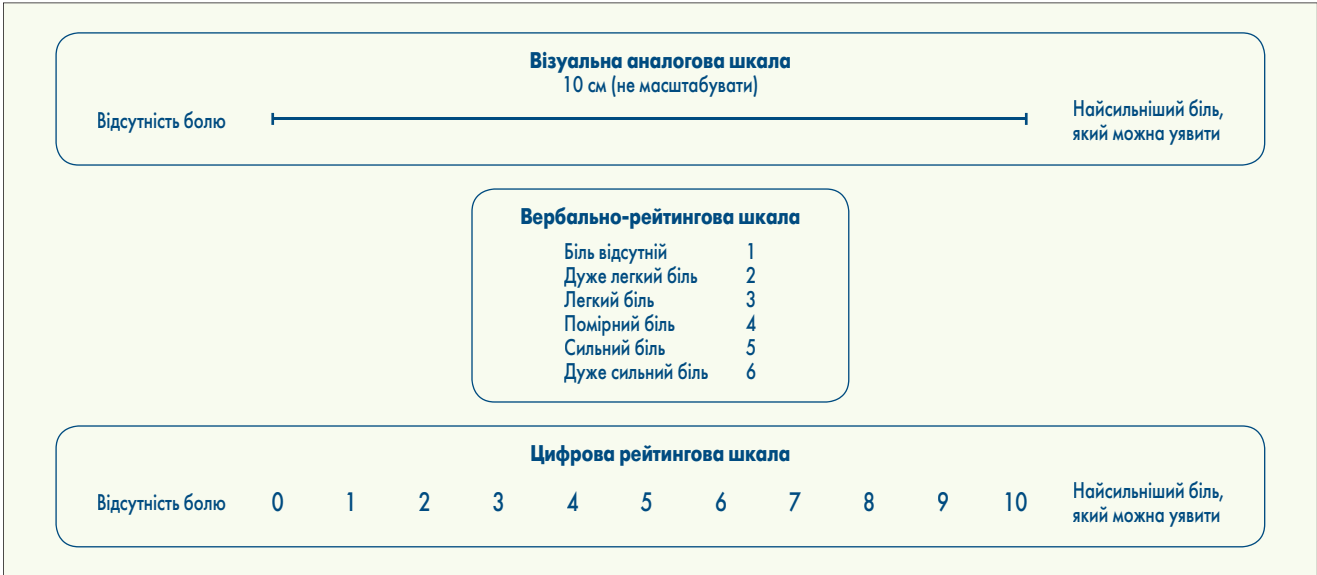


Рис. 1. Перевірені найпоширеніші інструменти оцінки болю

психологічні, фізіотерапевтичні, духовні та соціальні втручання відіграють істотну роль в адекватному лікуванні болю.

Клінічні настанови ВООЗ стосуються болю, викликаного прямим впливом пухлини: поширення процесу в м'які тканини, ураження внутрішніх органів, кісток, компресія або пошкодження нервів, підвищення внутрішньочерепного тиску або поєднання цих причин. До інших причин болю, зумовленого раком, належать побічні ефекти лікування, однак вони виходять за рамки цих настанов.

Ініціація зменшення вираженості болю

Рекомендація. У дорослих пацієнтів (включаючи осіб похилого віку) та підлітків, які мають біль, спричинений раковим захворюванням, слід застосовувати НПЗП, парацетамол або опіоїди окремо чи в комбінації, залежно від клінічного стану й інтенсивності болю, для швидкого, ефективного та безпечного знеболювання (сильна рекомендація, докази низької якості; табл. 2).

Ремарка. Для початкового знеболювання має використовуватися той лікарський засіб, який відповідає інтенсивності болю. Монотерапію легкими анальгетиками (парацетамол, НПЗП) не слід застосовувати у пацієнтів із помірним і сильним болем. Можливе поєднання НПЗП/парацетамолу з опіоїдами, наприклад, з пероральним морфіном, при відповідній інтенсивності болю, оціненій за VAS або NRS.

Підтримувальна терапія опіоїдами

Рекомендація. У дорослих пацієнтів і підлітків із болем, зумовленим раком, можна розглядати застосування будь-яких опіоїдів (окремо або в комбінації з НПЗП/парацетамолом) для підтримувального знеболювання, залежно від клінічного стану й інтенсивності болю, з метою досягнення постійного, ефективного та безпечного контролю болю (сильна рекомендація, докази низької якості).

Ремарка. Коректна доза опіоїдів — це та доза, яка зменшує вираженість болю у пацієнта до прийняттого рівня. Відповідь пацієнта на таке лікування може бути різною і залежить від самого пацієнта та лікарського засобу, який застосовується.

Рекомендація. При можливості перорального прийому лікарських препаратів для підтримки ефективного та безпечного знеболювання слід постійно використовувати однакову дозу перорального морфіну з негайним вивільненням або дозу морфіну із повільним вивільненням. Морфін для перорального застосування з негайним вивільненням слід використовувати як терапію порятунку (сильна рекомендація, докази середньої якості).

Ремарка. Пероральний морфін з негайним вивільненням має бути доступним для всіх пацієнтів, які його потребують. Пероральний морфін з повільним вивільненням за можливості має бути доступним та використовуватися як доповнення до морфіну з негайним вивільненням, але не замість нього.

Практичне твердження. Якщо пероральний або трансдермальний метод доставки опіоїдного препарату не доступний, слід віддати перевагу підшкірному введенню над внутрішньом'язовим.

Припинення застосування опіоїдів

Практичне твердження. Якщо під час лікування болю у пацієнта розвинулася фізична залежність від опіоїдів, дозу опіоїдів слід знижувати поступово, щоб уникнути симптомів відміни.

Ад'ювантна терапія болю

Рекомендація. Дорослим (включаючи осіб похилого віку) та підліткам, які страждають від болю, спричиненого раком, за показаннями можна призначати ад'ювантну терапію кортикостероїдами для досягнення контролю над болем (сильна рекомендація, докази середньої якості).

Ремарка. Загалом кортикостероїди слід призначати якомога раніше. Оптимальна доза цих препаратів залежить від багатьох клінічних факторів, зокрема локалізації та типу болю, наявності ризику розвитку інфекції, стадії хвороби, наявності цукрового діабету, завдань лікування. Якщо набряк навколо пухлини хоча б частково може бути причиною болю чи ускладнення, слід віддавати перевагу кортикостероїдам з найменшим мінералокортикоїдним ефектом.

Керування болем, зумовленим метастазами в кістках

Рекомендація. Дорослим (включаючи осіб похилого віку) та підліткам, у яких наявні метастази в кістках, з метою профілактики болю в них слід призначати біфосфонати (сильна рекомендація, докази середньої якості).

Таблиця 2. Групи, класи та приклади лікарських засобів, які можна використовувати для купірування болю в онкологічних пацієнтів		
Група	Клас	Приклад
Ненаркотичні (неопіоїдні) анальгетики	Парацетамол	Пероральний парацетамол (таблетки, розчин), супозиторії, в ін'єкційній формі
	НПЗП	Ібупрофен у формі таблеток і розчину для перорального застосування Кеторолак у таблетках, ін'єкційні форми Ацетилсаліцилова кислота в таблетках та супозиторіях
Наркотичні (опіоїдні) анальгетики	Слабкі опіоїди	Кодеїн у формі таблеток, розчину для перорального застосування, ін'єкційної форми
	Сильні опіоїди	Морфін, гідроморфон у формі таблеток, розчину для перорального застосування, ін'єкційної форми Оксикодон у формі таблеток, розчину для перорального застосування Фентаніл в ін'єкційній формі, трансдермальний пластир, трансмукозна пастилка Метадон у таблетках, розчині для перорального застосування, ін'єкційній формі
Ад'ювантна терапія	Кортикостероїди	Дексаметазон, метилпреднізолон у таблетках, ін'єкційній формі, преднізолон у таблетках
	Антидепресанти	Амітриптилін у формі таблеток Венлафаксин
	Антиконвульсанти	Карбамазепін у таблетках, ін'єкційній формі
	Біфосфонати	Золедронат в ін'єкційній формі

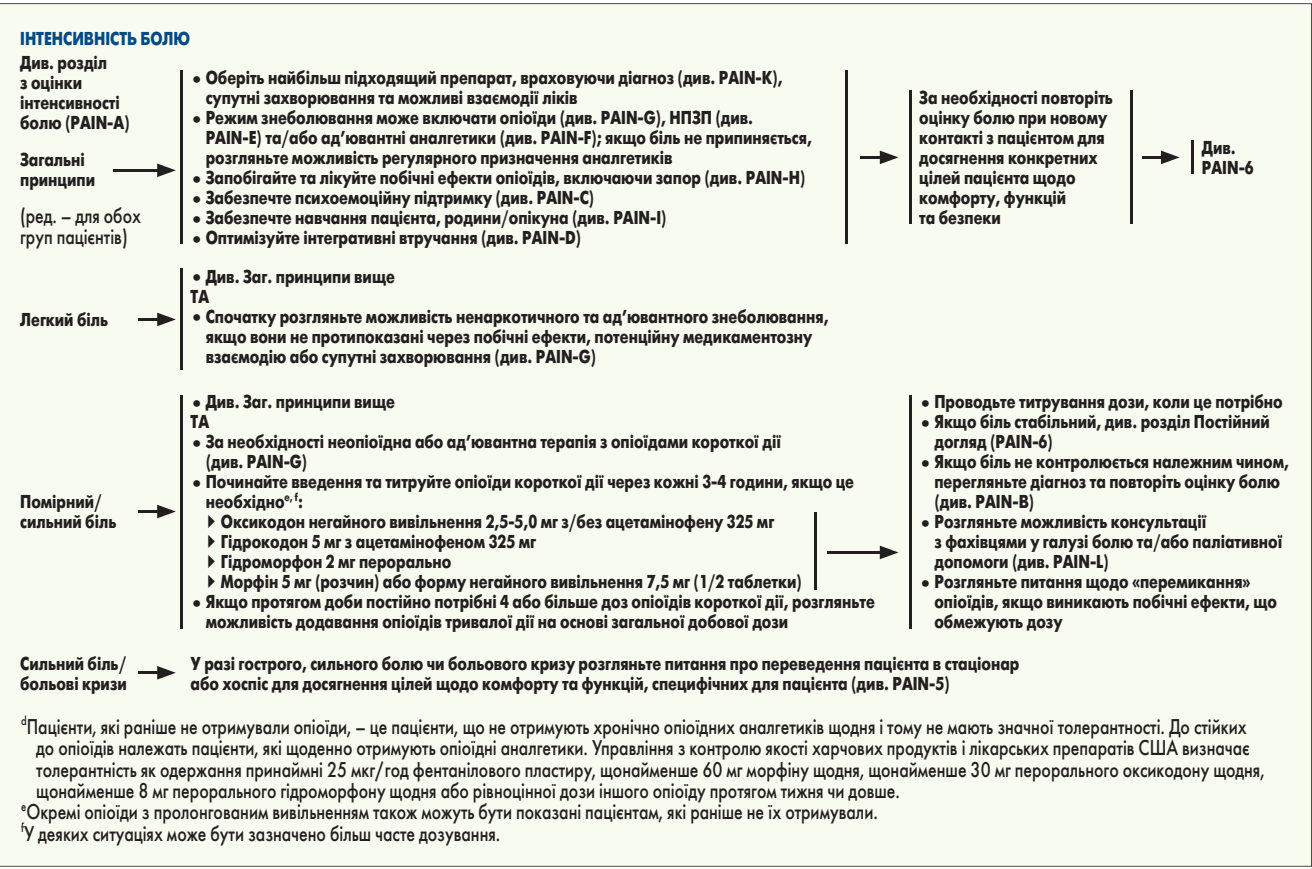


Рис. 2. Керування болем у пацієнтів, які раніше не отримували опіоїдів⁴

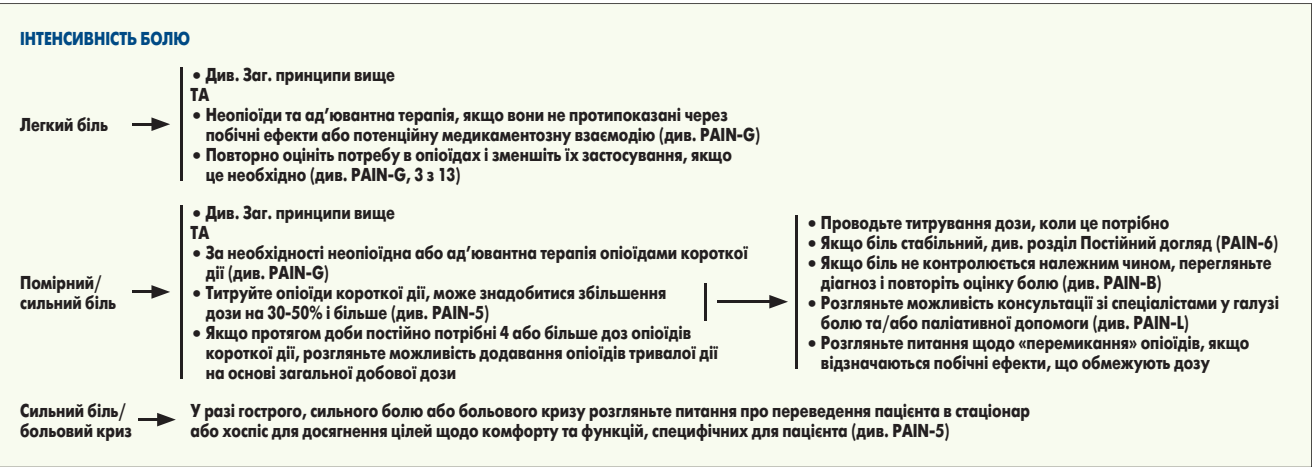


Рис. 3. Керування болем у толерантних до опіоїдів пацієнтів

Рекомендація. У дорослих пацієнтів і підлітків з болем, зумовленим метастазами в кістках, за наявності показань та доступності слід використовувати однофракційну променевою терапію (сильна рекомендація, докази високої якості).

Ремарка. Ця рекомендація стосується хворих з уже наявними боліливими кістковими метастазами та не стосується осіб із безболісними метастазами.

Клінічні настанови Національної онкологічної мережі США щодо керування болем у дорослих хворих на рак (версія 2.2021)

За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (Association for the Study of Pain, IASP), біль — це неприємний сенсорний та емоційний досвід, що пов'язаний із реальним чи потенційним пошкодженням тканини або ж описується пацієнтом термінами подібного ушкодження. Оптимальне специфічне лікування хвороби має важливе значення у керуванні болем, пов'язаним із пухлиною. Знеболювання є важливою частиною ведення онкологічного пацієнта. Знеболювальну терапію проводять разом із лікуванням численних симптомів або груп симптомів.

Клінічні настанови NCCN включають кілька розділів, які стосуються загальних принципів керування болем (PAIN-1), універсального скринінгу, оцінки та лікування болю (PAIN-2), лікування пацієнтів, які раніше отримували/не отримували опіоїди (PAIN-3, -4; рис. 2, 3), лікування больових кризів

(PAIN-5), постійного догляду (PAIN-6), оцінки інтенсивності болю (PAIN-A), комплексної оцінки болю (PAIN-B), психосоціальної підтримки (PAIN-C), комплексного втручання (PAIN-D), призначень ненаркотичних анальгетиків (PAIN-E), ад'ювантного знеболювання невропатичного болю (PAIN-F), принципів застосування опіоїдів, титрування (PAIN-G), боротьби з побічними ефектами (PAIN-H), освіти та підтримки пацієнта та його родичів/опікунів (PAIN-I), болю та тривоги, пов'язаних із процедурою (PAIN-J), стратегії керування специфічними больовими синдромами (PAIN-K), спеціальних консультацій з метою покращення контролю болю (PAIN-L), інтервенційної стратегії (PAIN-M), принципів фармакогенетики (PAIN-N).

Через певні обмеження формату газети пропонуємо ознайомитися з двома ключовими розділами клінічних настанов — PAIN-3, -4 (рис. 2, 3).

Висновки

Біль — це часта причина істотного зниження якості життя онкологічних пацієнтів на різних стадіях раку. Разом із подовженням тривалості життя хворих на рак в епоху персоналізованої медицини необхідно впроваджувати стратегії для підвищення його якості. Дані світової статистики свідчать про високу частоту помірного та сильного болю в онкохворих, що є неприйнятною практикою у XXI ст. На жаль, в Україні поширена практика неадекватного знеболювання онкопацієнтів шляхом призначення препаратів, які не показані при цьому типі болю, через погану доступність опіоїдів, неправильну стратегію знеболювання тощо. Особливо часто для зменшення болю при раку українські лікарі призначають налбуфін, якого немає в жодних наведених вище рекомендаціях. Недооціненим препаратом для знеболювання є фентанілові пластири, які є зручними у використанні, підходять для зменшення помірного та сильного болю, мають високу ефективність та добре переносяться пацієнтами.

За матеріалами:

1. Fallon M. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO. Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2018; 29 (supp. 4): iv166-iv191. doi:10.1093/annonc/mdy152.

2. National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Adult Cancer Pain (Version 2.2021 — June 3, 2021).

3. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. World Health Organization, 2018. <https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/Cancer-pain-guidelines-Annex-7.pdf>.

Підготувала Ілона Цюпа



TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини

**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ УВАГИ
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua



C-ANPROM/UA/TAK/0003

Реальна ефективність бригаатинібу у пацієнтів з ALK+ метастатичним недрібноклітинним раком легені, які раніше вже отримували лікування

Результати дослідження UVEA-Brig

Недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) становить приблизно 85% усіх випадків діагностованого раку легені [1]. Це одне із найпоширеніших онкологічних захворювань, основним фактором ризику розвитку якого, як відомо, є куріння. НДРЛ включає такі основні гістологічні форми, як аденокарцинома, плоскоклітинний рак і великоклітинний (недиференційований) рак. Підходи до лікування НДРЛ залежать від його стадії, гістологічного типу та загального стану пацієнта. Протягом останнього десятиріччя у хворих на метастатичний НДРЛ все ширше застосовують інноваційні засоби таргетної терапії, які дозволяють прицільно впливати на пухлини з певними молекулярно-генетичними характеристиками. Саме використання таргетної терапії наразі вважається найбільш персоналізованим і перспективним напрямом онкології.

Приблизно у 3–5% пацієнтів з НДРЛ спостерігаються перебудови гена кінази анапластичної лімфоми (ALK) [2, 3]. Незважаючи на те що цей відсоток на перший погляд видається відносно невеликим, визначення наявності транслокації гена ALK насправді є надзвичайно важливим, оскільки у пацієнтів із цією мутацією найефективнішим буде саме застосування таких таргетних препаратів, як інгібітори ALK. Слід зазначити, що прогноз у пацієнтів з ALK+ поширеним НДРЛ традиційно вважається несприятливим: наприклад, у дослідженні III фази частота об'єктивної відповіді у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, котрі отримували хіміотерапію, складала 45% (95% довірчий інтервал – ДІ – 37–53), а медіана виживаності без прогресування (ВБП) – лише 7,0 міс (95% ДІ 6,8–8,2) [4]. Більше того, пацієнти з ALK+ НДРЛ становлять групу високого ризику метастазування у центральну нервову систему (ЦНС): повідомляється, що частота виявлення у них метастазів у ЦНС протягом перебігу захворювання складає 60–90% [5, 6].

Проте нові підходи до лікування ALK+ НДРЛ продовжують швидко розвиватися, і на цьому шляху вже є вагомі досягнення. Кризотиніб – інгібітор ALK першого покоління – став першим препаратом, який був схвалений саме для лікування цієї популяції пацієнтів і продемонстрував здатність достовірно покращувати частоту досягнення відповіді та ВБП порівняно із хіміотерапією [7, 8]. Однак у більшості пацієнтів, які отримують кризотиніб, на жаль, розвивається резистентність до нього, а його обмежена здатність проникати в головний мозок означає, що у багатьох пацієнтів відзначається прогресування захворювання з формуванням метастазів у головному мозку [9–12].

Тому згодом було розроблено та схвалено низку більш потужних інгібіторів ALK другого покоління, які характеризуються кращим проникненням у ЦНС, до них належать церитиніб, алектиніб і бригаатиніб [10, 13–16]. При ALK+ НДРЛ ці препарати рекомендовані для застосування у першій та/або другій лінії [17]. П'ятий за рахунком інгібітор ALK – лорлатиніб – показаний для використання у пацієнтів, у яких відзначається прогресування захворювання після лікування інгібіторами ALK другого покоління [17]. Також повідомляється про його вищу ефективність порівняно із кризотинібом у разі застосування у першій лінії терапії [18]. Однак профіль переносимості лорлатинібу відрізняється від такого інших інгібіторів ALK [19, 20]. Шостий інгібітор ALK – енсартиніб – також нещодавно засвідчив свою вищу ефективність порівняно з кризотинібом у пацієнтів з поширеним ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували лікування інгібіторами ALK [21].

Послідовне призначення інгібіторів ALK істотно вплинуло на результати лікування пацієнтів з ALK+ метастатичним НДРЛ: у ретроспективних дослідженнях із застосуванням спочатку кризотинібу як препарату першої лінії, а потім щонайменше ще одного іншого інгібітору ALK було зафіксовано досягнення медіани загальної виживаності (ЗВ) до 89 міс [22–24].

Інгібітор ALK другого покоління бригаатиніб є високоселективним потужним

лікарським засобом, який проявляє активність проти пухлин із широким спектром мутацій ALK та онкогенними мутаціями (злиттями) гена ROS1 [25]. Він також продемонстрував активність проти ширшого спектра мутацій резистентності, ніж кризотиніб та деякі інші інгібітори ALK [25]. У дослідженні II фази ALTA, котре стало основою для схвалення застосування бригаатинібу після кризотинібу, у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, у яких відзначалося прогресування захворювання на тлі попереднього лікування кризотинібом, частота відповіді становила 56%, медіана ВБП – 16,7 міс, а медіана ЗВ – 34,1 міс [26, 27]. У пацієнтів із метастазами у ЦНС частота відповіді з боку внутрішньочерепних метастазів (інтракраніальної відповіді) на лікування бригаатинібом дорівнювала 67%, а медіана ВБП на тлі початкового метастатичного ураження ЦНС («інтракраніальної» ВБП) – 18,4 міс [27]. Подальше дослідження III фази ALTA-1 продемонструвало, що бригаатиніб достовірно покращував результати лікування порівняно з кризотинібом у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, які не отримували попередню терапію інгібітором ALK: згідно з висновком комітету з незалежної оцінки у сліпому режимі (BIRC), медіана ВБП склала 24,0 порівняно з 11,0 міс (відношення ризиків – BP – 0,49; 95% ДІ 0,35–0,68; логрангове значення $p < 0,0001$) [14, 28]. У цьому дослідженні частота інтракраніальної відповіді складала 78% [28]. Сьогодні застосування бригаатинібу у режимі монотерапії схвалено для лікування пацієнтів з поширеним ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували інгібіторів ALK, а також для тих хворих, яким раніше призначали кризотиніб [26, 29].

У 2016 р. за участі 9 країн Європи була ініційована Глобальна програма розширеного доступу (EAP) до лікування бригаатинібом ще до його схвалення Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) [29]. Однак аналіз ефективності бригаатинібу не входив у сферу уваги EAP, оскільки збір даних у рамках цієї програми охоплював лише тривалість лікування бригаатинібом, про яку повідомлялося як про непрямий показник переносимості й ефективності. Тому для збору детальної інформації про реальну ефективність терапії бригаатинібом у пацієнтів, які отримували лікування ним у рамках глобальної програми EAP у Європі, було сплановане спеціальне дослідження UVEA-Brig (Use Via Expanded Access to Brigatinib). За дизайном воно було ретроспективним аналізом відомостей із медичних карт (без препарату порівняння), розробленим для збору клінічних даних про пацієнтів з ALK+ місцево-поширеним та/або метастатичним НДРЛ, які раніше отримували щонайменше один інгібітор ALK і надалі лікувалися бригаатинібом. Результати дослідження UVEA-Brig були вперше надруковані міжнародною групою дослідників (S. Porat et al.) на сторінках авторитетного спеціалізованого видання Lung Cancer у липні цього року, і вони, безумовно, становлять значний інтерес для лікарів-онкологів, які займаються веденням пацієнтів з раком легені.

Загалом до дослідження UVEA-Brig було включено 104 дорослі пацієнти з гістологічно або цитологічно підтвердженим

місцево-поширеним чи метастатичним НДРЛ з мутацією ALK (у тому числі пацієнти з ураженням головного мозку), що отримували бригаатиніб у рамках програми EAP на базі клінічних центрів Італії (n=56; 13 центрів), Норвегії (n=13; 2 центри), Іспанії (n=14; 5 центрів) та Великої Британії (n=21; 4 центри). Додатковими критеріями включення стали непереносимість або резистентність як мінімум до одного попередньо застосовуваного інгібітору ALK та оцінка функціонального статусу ≤ 3 бали за критеріями Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG). Клінічні центри вважалися придатними для участі у дослідженні UVEA-Brig, якщо у них щонайменше два пацієнти отримували лікування бригаатинібом у рамках EAP і при цьому не проводилося жодне конкуруюче дослідження. Збір даних розпочато у січні 2018 р., а припинено у вересні 2019 р. Медіана тривалості періоду подальшого спостереження за включеними у дослідження пацієнтами склала 16,5 міс.

Первинна мета дослідження UVEA-Brig полягала в описі клінічної картини захворювання, застосовуваних режимів лікування та клінічних результатів у пацієнтів, які отримували лікування бригаатинібом з приводу ALK+ місцево-поширеного або метастатичного НДРЛ у рамках EAP. Вторинні цілі включали опис характеристик пацієнтів, клінічної картини захворювання, застосовуваних режимів лікування та клінічних результатів залежно від того, у якій саме лінії лікування призначали терапію бригаатинібом. Були оцінені початкові характеристики пацієнтів, а також схеми лікування до терапії бригаатинібом та після її припинення. Оцінки пухлини та клінічних показників лікуючі лікарі здійснювали під час лікування бригаатинібом, а також після застосування кожної лінії терапії до та після лікування цим препаратом. Оцінювали такі результати лікування:

- ЗВ (час від початку лікування бригаатинібом до настання смерті пацієнта);
- ВБП (час від початку лікування бригаатинібом до першої констатації факту прогресування захворювання/рецидиву або смерті; дані пацієнтів, у яких не відзначалося прогресування захворювання, або тих пацієнтів, які залишалися живими, були цензуровані на дату останньої оцінки/сканування);
- тривалість відповіді (ТВ; час від найкращої відповіді на лікування бригаатинібом

до прогресування захворювання, переривання лікування або смерті);

- час до припинення лікування (ЧДП; час від початку терапії бригаатинібом до її припинення, останнього візиту у рамках періоду подальшого спостереження або смерті, без цензурування даних);

- тривалість лікування бригаатинібом (ТЛ; час від початку терапії бригаатинібом до її припинення, останнього візиту у рамках періоду подальшого спостереження або смерті, без цензурування даних);

- частота переривання лікування через розвиток небажаних явищ (НЯ).

Для відображення характеристик пацієнтів та схем лікування використовували описову статистику. ЗВ, ВБП, ТВ, ЧДП і ТЛ визначали за допомогою аналізу методом Каплана – Меєра для кожної лінії терапії бригаатинібом. Показники частоти повної відповіді, часткової відповіді, стабілізації перебігу захворювання та прогресування захворювання були розраховані залежно від лінії терапії, у рамках якої було розпочато застосування бригаатинібу. Відповідь на терапію визначали як зменшення розмірів пухлини або її зникнення (за можливості здійснювали оцінку із використанням Критеріїв оцінки об'єктивної відповіді при солідних пухлинах – RECIST v1.1).

Про дослідження UVEA-Brig

Медіана віку пацієнтів на момент встановлення діагнозу дорівнювала 53 роки (діапазон 29–80 років); 57% становили жінки. Частка пацієнтів з оцінкою функціонального статусу за критеріями ECOG, рівною 1, 2 та 3 бали, складала 41; 10 та 5% відповідно; 63% пацієнтів мали метастази у головному мозку/ЦНС.

До призначення бригаатинібу пацієнти отримали до 6 ліній системної терапії (медіана – 2 лінії). Загалом 41 (39,4%) пацієнт отримав ≥ 3 попередніх ліній терапії (табл. 1).

Пацієнти отримали до 5 попередніх ліній терапії інгібіторами ALK (медіана – 1 лінія); у 87 (83,6%) пацієнтів застосували попередню терапію кризотинібом в одній із цих ліній, у 52 (50,0%) – церитинібом, у 7 (6,7%) – алектинібом, у 5 (4,8%) – лорлатинібом та в 1 (1,0%) – ентректинібом.

Зі 104 включених до дослідження пацієнтів, всі з яких отримували попередню терапію першої лінії, 34 (33%) пацієнти

Продовження на стор. 56.

Таблиця 1. Попередня терапія

Тип отриманої терапії (n)									
Лінія	n	ХТ	Інгібітор ALK						
			Кризотиніб	Церитиніб	Алектиніб	Лорлатиніб	Ентректиніб	ІТ	Таргетні препарати*
Перша	104	70	21	11	1	0	1	1	1
Друга	81	8	57	11	0	1	0	2	3
Третя	41	6	6	21	4	2	0	2	2
Четверта	17	4	3	8	0	1	0	1	0
П'ята	5	1	0	1	1	1	0	2	0
Шоста	3	1	1	0	1	1	0	0	0

ХТ – хіміотерапія; ІТ – імунотерапія. *Таргетна терапія включала бевацизумаб (у поєднанні з ХТ) – перша лінія; ерлотиніб, гефітиніб та нітведаніб (у поєднанні з ХТ) – друга лінія; ерлотиніб та нітведаніб – третя лінія.

Реальна ефективність брігатинібу у пацієнтів з ALK+ метастатичним недрібноклітинним раком легені, які раніше вже отримували лікування

Результати дослідження UVEA-Brig

Продовження. Початок на стор. 55.

приймали як препарат першої лінії інгібітор ALK (кризотиніб – 21, церитиніб – 11, алектиніб – 1, ентректиніб – 1). Більшість тих пацієнтів, які не використовували інгібітор ALK у першій лінії, як першу лінію отримували ХТ (табл. 1). Загалом 102 зі 104 пацієнтів мали доступні дані оцінки відповіді на терапію першої лінії, при цьому 1 (1,0%), 35 (34,3%) та 34 (33,3%) пацієнти досягли повної відповіді (ПВ), часткової відповіді (ЧВ) та стабілізації перебігу захворювання (СПЗ) відповідно (частота контролю захворювання – 67,3%).

З тих пацієнтів, які отримали щонайменше 2 лінії системної терапії перед призначенням брігатинібу (n=81), 69 (85%) хворих отримували у другій лінії інгібітор ALK (кризотиніб – 57, церитиніб – 11, лорлатиніб – 1; табл. 1). Із 77 осіб, які мали доступні дані про оцінку відповіді на терапію другої лінії, в 1 (1,3%), 33 (42,9%) та 21 (27,3%) пацієнта було досягнуто ПВ, ЧВ та СПЗ відповідно (частота контролю захворювання – 71,4%). Крім того, 74 (71%) зі 104 пацієнтів отримували попередню променеву терапію. Найчастіше зоною опромінення був головний мозок/ЦНС (59% усіх призначених курсів променевої терапії).

Зі 104 включених у дослідження пацієнтів 93 (89,4%) отримували брігатиніб у стандартній дозі 180 мг 1 раз на добу після 7-денного вступного прийому у дозі 90 мг 1 раз на добу. З інших 11 пацієнтів 8 (7,7%) осіб застосовували брігатиніб у дозі 90 мг 1 раз на добу протягом усього періоду лікування, 1 пацієнт – у дозі 180 мг на добу протягом усього періоду лікування та ще 1 пацієнт – у дозі 90 мг 1 раз на добу протягом 2 днів, після чого доза була знижена до 30 мг 1 раз на добу протягом 5 днів, 90 мг 1 раз на добу протягом 12 днів, а потім – 180 мг 1 раз на добу. Інформація щодо одного пацієнта була втрачена.

Загальна медіана тривалості терапії брігатинібом складала 16,5 міс (95% ДІ 12,9–18,5); 27 пацієнтів продовжували отримувати брігатиніб на момент припинення збору даних. Тривалість терапії брігатинібом залежно від лінії лікування відображена у таблиці 2.

Дані про оцінку найкращої відповіді на терапію брігатинібом були доступні у 93 пацієнтів; частота відповіді складала 39,8%, а частота контролю захворювання – 55,9% (табл. 3).

Ці оцінки були зроблені на підставі критеріїв RECIST у версії 1.1 (42% оцінок), оцінки дослідника (33%) та клінічної оцінки (20%). Загальна медіана тривалості відповіді не була досягнута (n=37; табл. 2). Медіана

Таблиця 3. Найкраща відповідь на терапію брігатинібом (n=93)

Характеристика	Кількість пацієнтів, n (%)
ПВ	2 (2,2%)
ЧВ	35 (37,6%)
СПЗ	15 (16,1%)
ПЗ	39 (41,9%)
Не піддається оцінці	2 (2,2%)
ПВ + ЧВ	37 (39,8%)
ПВ + ЧВ + СПЗ	52 (55,9%)

ПЗ – прогресування захворювання.

ВБП у 104 включених у дослідження пацієнтів складала 11,3 міс (95% ДІ 8,6–12,9), а медіана ЗВ – 23,3 міс (95% ДІ 16,0 – НД; табл. 2; рис.).

Явища, пов'язані з ПЗ, спостерігали у 77 пацієнтів (17 випадків смерті та 60 випадків прогресування захворювання). З 60 пацієнтів, у яких було зафіксовано ПЗ, у 46 (76,7%) відзначали прогресування наявних уражень, у 3 (5,0%) – лише розвиток нових уражень, у 11 (18,3%) – як прогресування наявних вогнищ ураження, так і появу нових уражень. Прогресування наявних уражень було виявлено переважно у головному мозку/ЦНС (25,9% з 85 уражень), легенях (18,8%), печінці (12,9%), лімфатичних вузлах (12,9%) і кістках (10,6%). Медіана ВБП та ЗВ загалом зменшувалася з лінією терапії, у котрій застосовувався брігатиніб (рис.).

Дані про відповідь на лікування були доступні у 57 з 65 пацієнтів з метастазами у головному мозку/ЦНС. Із цих 57 пацієнтів 23 (40,4%) мали найкращу ЧВ, а 8 (14,0%) – СПЗ. Медіана ВБП і ЗВ у цих пацієнтів складала 10,4 (95% ДІ 6,6–12,4) та 21,3 міс (95% ДІ 13,1 – НД) відповідно. Найкращими відповідями у пацієнтів без метастазів у головному мозку/ЦНС (n=39) були ЧВ (33,3%) та СПЗ (19,4%), у той час як медіана ВБП та ЗВ складала 11,4 (95% ДІ 8,3–16,5) та 23,4 міс (95% ДІ 14,5 – НД) відповідно.

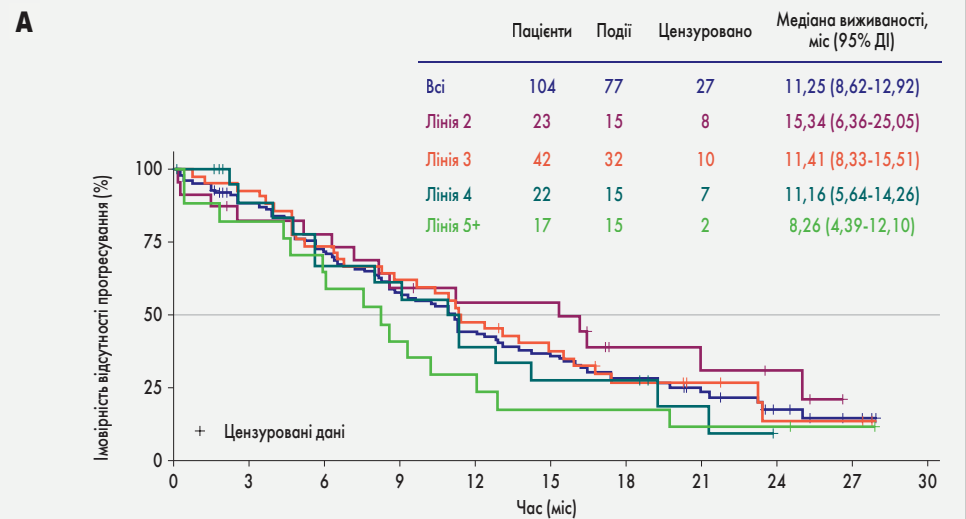
Також виконано окремий аналіз даних 15 пацієнтів з оцінкою функціонального статусу за критеріями ECOG 2 або 3 бали. З 10 осіб із наявними оцінками відповіді 4 (40%) та 2 (20%) пацієнти мали найкращу відповідь у вигляді ЧВ і СПЗ відповідно. Медіана ВБП і ЗВ у цих пацієнтів складала по 5,6 міс (95% ДІ 0,5–6,4 та 0,8–7,6 відповідно). Найкращими відповідями у пацієнтів з оцінкою функціонального статусу за критеріями ECOG 0/1 бал (n=86) були ПВ (2,5%), ЧВ (37,5%) та СПЗ (16,3%); медіана ВБП складала 12,4 міс (95% ДІ 11,0–15,5), а медіана ЗВ не була досягнута (95% ДІ 19,3 – НД).

Таблиця 2. Час до виникнення оцінюваних подій

Лінія терапії брігатинібом	Медіана ТЛ, міс (95% ДІ)	Медіана загального ЧДП, міс (95% ДІ)	Медіана ТВ, міс (95% ДІ)	Медіана ВБП, міс (95% ДІ)	Медіана ЗВ, міс (95% ДІ)
Загалом (n=104)	16,5 (12,9–18,5)	8,9 (6,4–12,6)	НД (19,9 – НД) (n=37)	11,3 (8,6–12,9)	23,3 (16,0 – НД)
Друга (n=23)	19,0 (9,5–22,0)	16,1 (7,8–25,7)	НД (6,8 – НД) (n=9)	15,3 (6,4–25,1)	НД (16,5 – НД)
Третя (n=42)	16,8 (13,1–18,6)	11,0 (6,4–17,3)	19,9 (13,1 – НД) (n=17)	11,4 (8,3–15,5)	23,3 (15,0 – НД)
Четверта (n=22)	9,7 (2,6–16,6)	3,1 (1,1–8,0)	17,4 (4,1 – НД) (n=3)	11,2 (5,6–14,3)	12,1 (5,6–21,3)
П'ята та подальші (n=17)	17,4 (6,0–23,1)	9,2 (2,7 – НД)	НД (6,1 – НД) (n=8)	8,3 (4,4–12,1)	НД (6,0 – НД)

НД – не досягнуто.

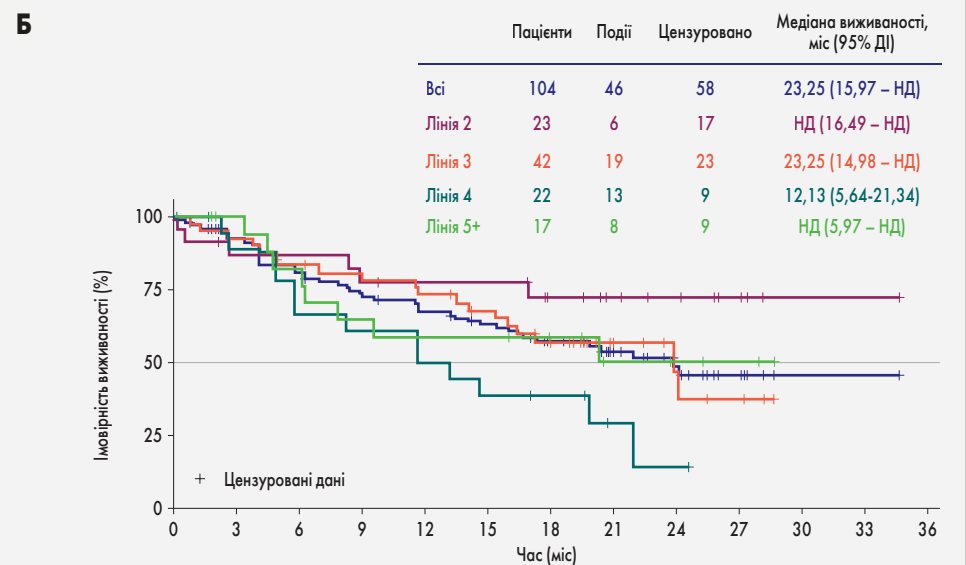
А



Кількість пацієнтів у групі ризику

Всі	104	87	71	57	43	34	23	13	7	3
Лінія 2	23	18	17	13	11	11	5	4	3	0
Лінія 3	42	39	31	26	20	15	10	5	2	2
Лінія 4	22	16	12	11	7	5	5	2	0	0
Лінія 5+	17	14	11	7	5	3	3	2	2	1

Б



Кількість пацієнтів у групі ризику

Всі	104	91	78	70	64	57	45	23	14	6	1	1
Лінія 2	23	19	19	17	16	16	12	8	6	2	1	1
Лінія 3	42	39	34	31	29	24	19	8	4	2	2	2
Лінія 4	22	16	12	11	9	7	6	2	0	0	0	0
Лінія 5+	17	17	13	11	10	10	8	5	4	2	2	2

НД – не досягнуто.

Рис. Криві Каплана – Меєра залежно від лінії початку терапії брігатинібом: А – ВБП, Б – ЗВ

Профіль безпеки брігатинібу у дослідженні UVEA-Brig

На момент проведення цього аналізу терапія брігатинібом була припинена у 77 пацієнтів, медіана часу до переривання лікування складала 8,9 міс (95% ДІ 6,4–12,6) (табл. 2). У 4 пацієнтів (5,2%) лікування було припинено через НЯ, у той час як більшість учасників припинили лікування через прогресування захворювання або відсутність відповіді (n=55; 71,4%) та інші причини (n=18; 23,4%). До припинення терапії брігатинібом призвели такі НЯ:

- один випадок пневмоніту 2 ступеня тяжкості, який розвинувся через 7,7 міс після початку застосування брігатинібу у другій лінії терапії;
- один випадок пневмоніту 3 ступеня тяжкості, який розвинувся через 4 дні після прийому першої дози брігатинібу у рамках четвертої лінії терапії через 5 міс після завершення попереднього лікування;
- один випадок астеної/стомлюваності 2 ступеня тяжкості, що виникла через 0,7 міс після початку четвертої лінії терапії;
- один випадок підвищення рівня амілази та креатинінази 3 ступеня тяжкості, який був зафіксований через 10,4 міс від початку третьої лінії терапії.

Результати оцінки безпеки були аналогічними у пацієнтів з наявністю метастазів у головному мозку/ЦНС та у хворих без них, хоча серед учасників з метастазами у головному мозку/ЦНС було менше пацієнтів, які припинили терапію через прогресування захворювання/відсутність відповіді (67,3 порівняно з 78,6%). Два пацієнти з метастазами у головному мозку/ЦНС вибули з дослідження через НЯ (пневмоніт 2 ступеня тяжкості та астеної/стомлюваність 2 ступеня тяжкості).

З 15 пацієнтів з оцінкою функціонального статусу за критеріями ECOG 2/3 бали один хворий припинив терапію через НЯ (пневмоніт 2 ступеня тяжкості), а 7 – через ПЗ або відсутність відповіді.

Висновки

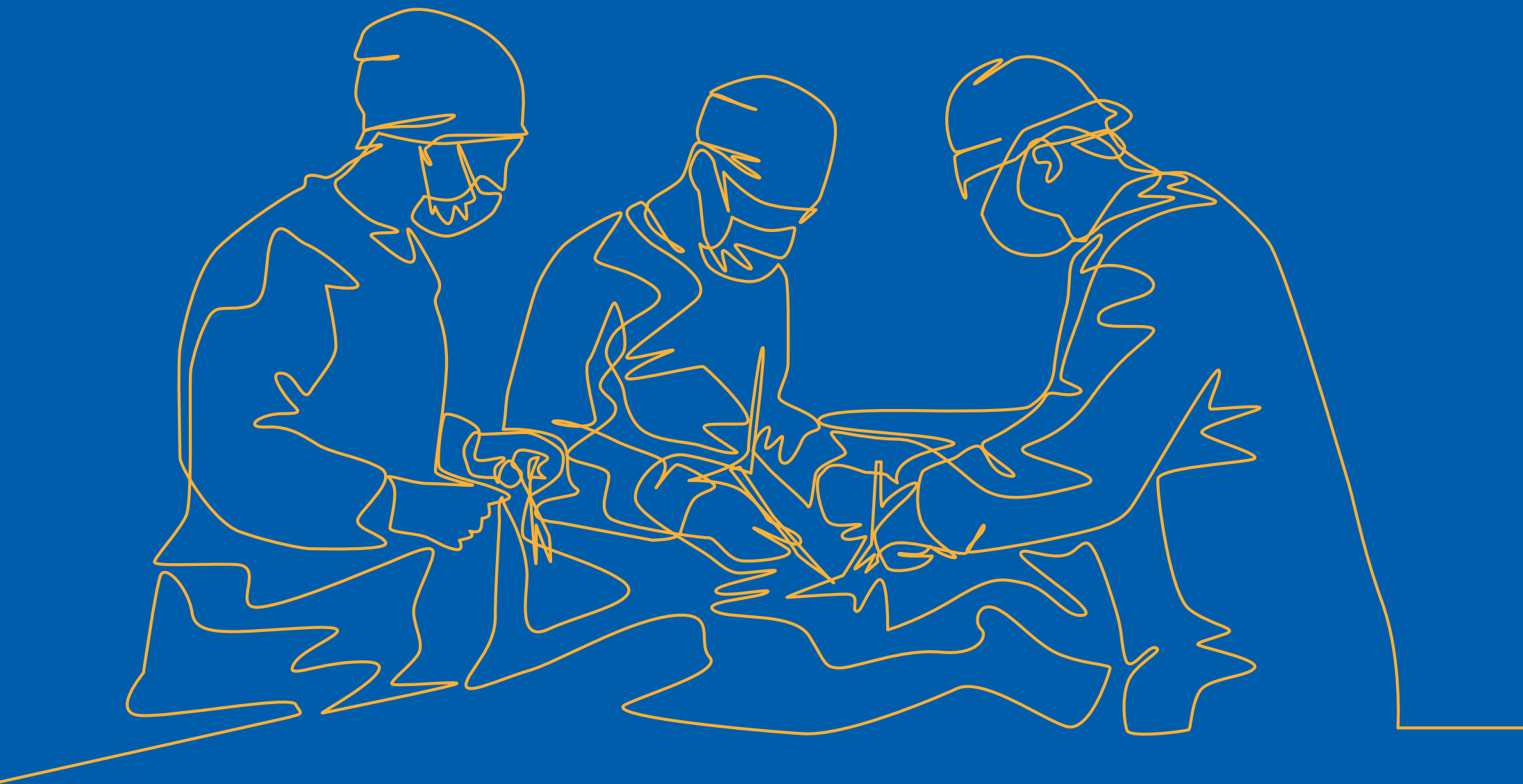
Таким чином, дослідження UVEA-Brig надає дуже важливі для клініцистів дані щодо ефективності та безпеки використання терапії брігатинібом у клінічній практиці у пацієнтів з ALK+ поширеним НДРЛ, які раніше вже отримували як мінімум одну лінію лікування на основі інгібіторів ALK у рамках програми EAP у Європі. Ці дані свідчать про значну активність та хорошу переносимість цього препарату при його застосуванні у повсякденній клінічній практиці для лікування пацієнтів з ALK+ місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ, які отримували навіть інтенсивнішу попередню терапію, ніж хворі, включені у клінічні дослідження. Ці результати також цілком узгоджуються з іншими наявними на сьогодні даними щодо застосування брігатинібу у клінічній практиці та підтверджують дані клінічних досліджень, що демонструють ефективність цього інноваційного препарату у пацієнтів з ALK+ місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ [14, 27, 28, 31].

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами Popat S., Brustugun O.T., Cadranet J., Filip E., Garassino M.C., Griesinger F., Helland A., Hochmair M., Peral M., Bent-Ennakhil N., Kruhl C., Novello S. Real-world treatment outcomes with brigatinib in patients with pretreated ALK+ metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2021 Jul; 157: 9-16. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.05.017. Epub 2021 May 24. PMID: 34051652.

Підготувала Вікторія Новікова





Надійний контроль кровотеч до, під час та після операції¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ФЕЙБА (FEIBA) 500 ОД., 1000 ОД., 2500 ОД

Склад: діюча речовина: Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity; 1 флакон з порошком містить: білок плазми людини з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII. Препарат ФЕЙБА містить також фактори II, IX і X, переважно в неактивованій формі, а також активований фактор VII; коагулянтний антиген фактора VIII (F VIII C:Ag) присутній у концентрації до 0,1 Од. на 1 одиницю препарату ФЕЙБА. Препарат може містити слідові кількості факторів калікреїн-кінінової системи. **Допоміжні речовини:** натрію хлорид, натрію цитрат; флакон з розчинником містить воду для ін'єкцій

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: порошок або крихка речовина від білого до майже білого або блідо-зеленого кольору.

Фармакотерапевтична група. Фактори згортання крові. Білки з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора VIII. Код АТХВ02В D03.

Клінічні характеристики. Показання. Лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії А. Лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії В за відсутності іншого специфічного лікування. Лікування кровотеч у пацієнтів, не хворих на гемофілію з набутими інгібіторами до фактора VIII. Профілактика кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, які пережили значну кровотечу або мають високий ризик значної кровотечі. **Протипоказання.** Препарат ФЕЙБА не можна використовувати у таких ситуаціях, якщо існують терапевтичні альтернативи: підвищена чутливість до препарату або будь-яких його компонентів; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром); гострий тромбоз або емболія (включаючи інфаркт міокарда).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Адекватні та добре контрольовані дослідження комбінованого або послідовного застосування препарату ФЕЙБА і рекомбінантного фактора VIIa або антифібринолітиків не проводилися. Слід враховувати можливість розвитку тромботичних ускладнень у разі застосування системних антифібринолітиків, таких як транексамінова кислота і амінокапронова кислота, під час лікування препаратом ФЕЙБА. Тому антифібринолітики не слід застосовувати протягом приблизно 6-12 годин після застосування препарату ФЕЙБА. У разі супутнього застосування препарату з рекомбінантним фактором VIIa (rFVIIa) потенційну лікарську взаємодію виключити не можна з огляду на наявні in vitro дані та дані клінічних спостережень.

Спосіб застосування та дози. Лікування потрібно розпочинати під контролем лікаря, який має відповідний досвід лікування подібних розладів коагуляції. Дозування. Доза та тривалість лікування залежать від тяжкості порушення гемостазу, локалізації і сили кровотечі, а також клінічного стану хворого.

При виборі дози та частоти введення потрібно керуватися клінічною ефективністю у кожному конкретному випадку індивідуально. Загалом рекомендується вводити препарат ФЕЙБА в дозі 50-100 одиниць на 1 кг маси тіла. При цьому не слід перевищувати разову дозу 100 Од./кг маси тіла і максимальну добову дозу 200 Од./кг маси тіла, окрім випадку, коли тяжкість кровотечі виправдовує

використання вищих доз (див. розділ «Особливості застосування»). Діти. Звіти про випадки захворювання та обмежені дані клінічних випробувань свідчать, що FEIBA можна застосовувати у дітей віком до 6 років. Такий самий режим дозування, як у дорослих, повинен бути пристосований до клінічного стану дитини.

Побічні реакції. Препарат ФЕЙБА може спричинити появу реакцій підвищеної чутливості алергічного типу, що включають кропив'янку, ангіоневротичний набряк, шлунково-кишкові розлади, бронхоспазм і падіння артеріального тиску; ці реакції можуть бути серйозними і системними (наприклад, анафілаксія з кропив'янкою і ангіоневротичним набряком, бронхоспазм і циркуляторний шок). **Категорії частоти:** дуже часті $\geq 1/10$; часті $\geq 1/100$ до $< 1/10$; Часті побічні реакції. Розлади імунної системи (реакція підвищеної чутливості). Розлади нервової системи (головний біль, запаморочення). Судинні розлади (гіпотонія). Ураження шкіри і підшкірної тканини (висип). Повідомлялося також про інші інфузійні реакції, такі як озноб, лихоманка і артеріальна гіпертензія.

Термін придатності. Препарат – 2 роки. Розчинник (вода для ін'єкцій) – 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1 флакону з порошком (по 500 Од., або 1000 Од., або 2500 Од.) у комплекті з 1 флаконом розчинника (вода для ін'єкцій по 20 мл для дозування 500 Од. та 1000 Од. або 50 мл для дозування 2500 Од.) разом з пристосуванням для розведення БАКСДЖЕКТ II Хай Флоу та набором для введення (1 одноразовий шприц, 1 одноразова голка, 1 голка-метелик) у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Бакстер АГ/Baxter AG. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індустріштрассе 67,1221 Відень, Австрія/Industriestrasse 67, 1221 Vienna, Austria.

Інформація надана в скороченому вигляді. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу (Реєстраційне посвідчення №UA/16954/01/01; UA/16954/01/02; UA/16954/01/03 від 20.09.2018

ТОВ «Такеда Україна»,
вул. Солом'янська, 11
БЦ Eleven, 2-й поверх
03110, Київ, Україна
Тел.: +380 44 390 09 09
Факс: +380 44 390 29 29
E-mail: info.ua@takeda.com
Copyright 1995-2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Всі права захищені.
C-APROM/UA/FEI/0002

Посилання: 1. Négrier C et al. SURgical interventions with FEIBA (SURF): international registry of surgery in haemophilia patients with inhibitory antibodies. Haemophilia. 2013 May;19(3):e143-50.



Фейба (Антиінгібіторний коагулянтний комплекс)



Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



ТРАДИЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ЗНЕБОЛЕННЯ^{2,3,4} РОЗКЛАД ДНЯ*



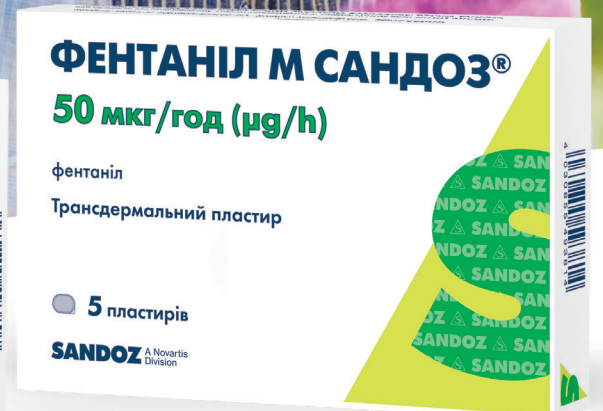
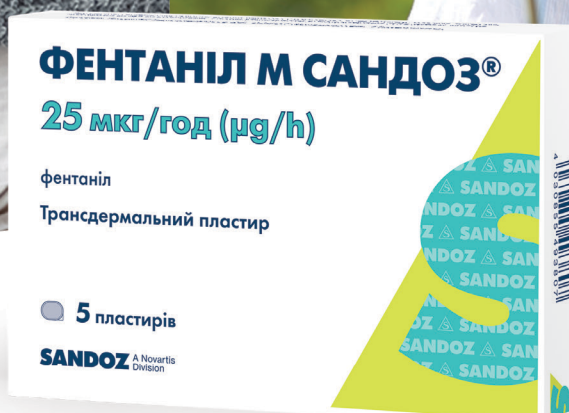
І так кожен день...

ФЕНТАНІЛ М САНДОЗ®

ПАЦІЄНТ ЗАБУДЕ ПРО БІЛЬ
та може вільно планувати свій день^{1,5}



Тільки не забути змінити
пластир через 3 дні¹



* Приклад можливого розпорядку дня пацієнта, який страждає на тяжкий хронічний біль. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фентаніл М Сандоз®. 2. Під традиційним мається на увазі призначення НПЗП та ін'єкційних форм наркотичних анальгетиків. 3. НЕКОНТРОЛЬОВАНИЙ БІЛЬ - 2016: ЩО ЗМІНИЛОСЬ? Доповідь правозахисних організацій. <http://library.khpg.org/index.php?id=1520317313>. 4. Мається на увазі пацієнт з тяжким хронічним болем. 5. Мається на увазі, що знеболення триває 72 години згідно з інструкцією для медичного застосування Фентанілу М Сандоз®.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фентаніл М Сандоз®.

Склад: діюча речовина: fentanyl; 1 пластир зі швидкістю вивільнення фентанілу 25 мкг/год. або 50 мкг/год містить фентанілу 5,78 мг або 11,56 мг. **Лікарська форма.** Трансдермальний пластир. **Фармакотерапевтична група.** Аналгетики. Опіоїди. Похідні фенілпiperидину. Код АТХ N02A B03. **Показання.** Лікування тяжкого хронічного болю у дорослих пацієнтів, які потребують безперервного тривалого застосування опіоїдів. Довготривала терапія тяжкого хронічного болю у дітей віком від 2 років, які отримують лікування опіоїдними анальгетиками. **Протипоказання.** Відома

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.

гіперчутливість до фентанілу або до будь-якого компонента пластиру. Для детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Діти.** Фентаніл М САНДОЗ® не слід застосовувати дітям до 2 років. **Побічні реакції.** Найчастіше ($\geq 10\%$ випадків), були: нудота, блювання, запор, сонливість, запаморочення, головний біль і безсоння. **Термін придатності.** 2 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Гексал АГ. Індустріштрассе 25, 83607 Хольцкірхен, Німеччина. РП № UA/10842/01/02; UA/10842/01/01

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).



ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

**безперервний рух
в наукових досягненнях**

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація надана за підтримки компанії MSD.
Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.
Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com



ТОВ «МСД Україна»
вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038
тел/факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua

Матеріал затверджений: вересень 2021
Матеріал дійсний до: вересень 2023
UA-KEY-00207

