

## Онкологія

## Гематологія

## Хіміотерапія



№ 1 (87) 2024 р.  
10 200 примірників\*  
Передплатний індекс 37634

Кандидат медичних наук

Ярослав Шпарик

Найголовніше на симпозиумі  
з раку грудної залози  
в Сан-Антоніо

Читайте на сторінці 3

Кандидат медичних наук

Ірина Титоренко

Стратегії мінімізації ризиків  
та керування ускладненнями  
при лікуванні хронічної  
лімфоцитарної лейкемії

Читайте на сторінці 10

Лікар-хірург

Андрій Калісь

Артроскопія  
при гемофілічній  
артропатії:  
вирок чи виклик?

Читайте на сторінці 6

Стандарт  
медичної допомоги

Нутритивна підтримка  
при онкологічних  
захворюваннях у дорослих

Читайте на сторінці 14

Зарубіжний  
досвід

Рекомендації MASAC  
щодо скринінгу  
гепатоцелюлярного раку  
в осіб з гепатитами В та С

Читайте на сторінці 26

**КАЛКВЕНС**  
(акалабрутиніб) капсули 100 мг

**КАЛКВЕНС – впевненість  
на шляху до успіху**

Нове покоління БТКі для вискоєфективного  
лікування ХЛЛ на всіх етапах захворювання:

на **79%**

зниження ризику прогресування або смерті  
при монотерапії КАЛКВЕНС у раніше  
нелікованих пацієнтів з ХЛЛ порівняно  
зі схемою обінтузумаб + хлорамбуцил<sup>1</sup>  
(BP = 0.21 (95 % ДІ: 0.15-0.30), p<0.0001)

**ХЛЛ**

на **76%**

зниження ризику прогресування  
або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС  
у пацієнтів з р/р ХЛЛ порівняно  
зі схемою бендамустин + ритуксімаб<sup>2</sup>  
(BP = 0.24 (95 % ДІ: 0.16-0.38), P<0.0001)



Висока селективність  
щодо БТК з новим профілем  
безпеки для пацієнта<sup>3,4</sup>

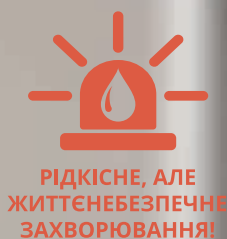
БТК – тирозинкіназа Брутона, БТКі – інгібітор тирозинкінази Брутона, ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз, р/р – рецидивуючий/рефрактерний, BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.  
1. Sharman J. P. et al. Presented at: American Society for Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022. 2. Jurczak W. et al. Poster presented at: ASCO; June 3-7, 2022; Chicago, Illinois.  
3. Wu J. et al. Journal of Hematology & Oncology, 2016; 9(21),1-4. 4. Byrd J. C. et al. Journal of clinical oncology, 2021; 39(31), 3441-3452.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату КАЛКВЕНС (акалабрутиніб) 100 мг.

**Фармакотерапевтична група:** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. **Склад:** діюча речовина: acalabrutinib; 1 тверда капсула містить акалабрутинібу 100 мг. **Показання.** Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінтузумабом для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ), які отримали прийнятний один курс терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими ( $\geq 20\%$ ) побічними реакціями будь-якого ступеня, про які повідомлялося у 1040 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію, були інфекція (66,7%), головний біль (37,8%), діарея (36,7%), утворення синців (34,1%), м'язово-скелетний біль (33,1%), нудота (21,7%), втомлюваність (21,3%), кашель (21%) і висип (20,3%). Найбільш частими ( $\geq 5\%$ ) побічними реакціями 3 ступеня тяжкості та вище були інфекція (17,6%), лейкопенія (14,3%), нейтропенія (14,2%) та анемія (7,8%). Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза становить 100 мг акалабрутинібу двічі на добу (що відповідає загальній добовій дозі 200 мг). Див. інформацію про дозування в інструкції для медичного застосування обінтузумабу. Інтервал між дозами повинен становити приблизно 12 годин. Терапію лікарським засобом Калквенс необхідно продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичного ефекту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Акалабрутиніб і його активний метаболіт переважно метаболізуються ферментом 3A4 цитохрому P450 (CYP3A4), і обидві речовини є субстратами P-глікопротеїну (P-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 6 твердих капсул у блистері; по 10 блистерів у картонній коробці або по 8 твердих капсул у блистері; по 7 блистерів у картонній коробці. **Ресстраційні посвідчення** UA/19138/01/01, термін дії з 23.12.2021 по 23.12.2026. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату КАЛКВЕНС, затвердженої Наказом МОЗ України №162 від 27.01.2023. **Ця інформація для лікарів.** Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармакогляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com

Калквенс – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.  
© AstraZeneca 2017–2023  
За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»  
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81

AstraZeneca



РІДКІСНЕ, АЛЕ  
ЖИТТЕНЕБЕЗПЕЧНЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?  
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!  
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —

ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!<sup>1-4</sup>

## Набута гемофілія А

### ПОСИЛАННЯ:

1. Tiede A., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020, Vol. 105(7): 1791–1801.
2. Escobar M.A., Dyer C.B. *J Gerontol Geriatr.* 2019; 67: 141–153.
3. Coppola A., et al. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38: 433–446.
4. Baudo F., et al. *Blood.* 2012; 120(1): 39–46.

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:



Я.В. Шпарик, к. мед. н., доцент, завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»

# Найголовніше на симпозиумі з раку грудної залози в Сан-Антоніо

Щорічний симпозиум з раку грудної залози у Сан-Антоніо (США, SABCS, 5-9 грудня 2023 р.) є найбільшим монотематичним міжнародним онкологічним заходом. Він відбувся вже 46-й раз і зібрав понад 10 тисяч учасників. Зупинимося на головних повідомленнях, які уточнюють наші підходи до діагностики та лікування раку грудної залози (РГЗ), зокрема і на тих, що відкривають нові перспективи в боротьбі проти цього поширеного захворювання.



Я.В. Шпарик

Центральною подією SABCS за традицією є меморіальна лекція William L. McGuire (один із засновників цього симпозиуму в 1977 р.), честь прочитати яку цього разу випала британському професорові Джеку Кузіку (Jack Suzick), математикові за освітою.

Досягнення Кузіка стосуються застосування фундаментальних наукових відкриттів у медичній практиці, зокрема в профілактичній медицині. Як статистик, який опрацював результати перших досліджень з ад'ювантної гормонотерапії РГЗ, Кузік помітив, що у пацієнтів, які отримували ад'ювантну терапію тамоксифеном, частота раку контралатеральної грудної залози знижувалася. Це спостереження спонукало Кузіка запропонувати профілактичний прийом тамоксифену для жінок із підвищеним ризиком розвитку РГЗ. Згодом з'ясована вища ефективність і безпека інгібіторів ароматази у цьому напрямі. Кузік є співавтором моделі прогнозування ризику розвитку РГЗ (модель Тайрера – Кузіка), а дані одного з досліджень, які він проводив, визначили мамографічну щільність як змінюваний біомаркер ризику. У 2017 р. за ці досягнення Кузік став командором ордена Британської Імперії – найвищої нагороди Великої Британії.

Цікавою ідеєю Кузіка є оцінювання рівня естрадіолу для розрахунку мінімальної ефективної профілактичної дози гормонотерапії з метою зниження токсичності (як це роблять кардіологи, оцінюючи рівень ліпопротеїдів низької щільності). Чи можна запровадити таке дослідження для пацієнтів з гормонопозитивним інвазивним РГЗ, тобто підібрати мінімальну дозу для ефективної гормонотерапії? Бо ж чому всі хворі у пременопаузі отримують 20 мг тамоксифену? На SABCS-2023 Джек Кузік заявив: «Для мене велика честь отримати цю нагороду. Це був довгий, але надзвичайно цікавий шлях від чистої математики до профілактики раку. Було досягнуто значного прогресу, але РГЗ все ще залишається найпоширенішим раком у жінок, і ще багато чого потрібно зробити».

Загальною тенденцією останніх років щодо ролі хірургії та променевої терапії в лікуванні РГЗ є деескалація, тобто зменшення обсягу оперативних втручань чи показань до опромінення. На SABCS-2023 було кілька важливих повідомлень на цю тему.

У попередніх дослідженнях показано, що відсутність завершеної аксілярної дисекції лімфатичних вузлів (сALND) після позитивної біопсії сторожового лімфатичного вузла у пацієнтів із клінічно негативним РГЗ (тобто досягненням повної патоморфологічної ремісії – pCR) не впливає на виживаність порівняно з рутинною сALND під час органозбережних операцій з подальшим опроміненням усєї грудної залози або пахвових ділянок, незалежно від типу операції на залозі. Однак у цих попередніх дослідженнях було недостатнє представництво пацієнтів, які перенесли мастектомію, а не органозбережну операцію.

Рандомізоване дослідження SENOMAC, яке розпочалося ще у 2015 році, мало на меті поглибити базу знань про доцільність деескалації

для пацієнтів, які перенесли мастектомію, хворих із більшими пухлинами та пацієнтів з екстракапсулярним ураженням сторожових лімфатичних вузлів. У дослідження включили 2539 пацієнтів з первинним РГЗ стадій cT1-3cN0 з одним або двома макрометастазами у сторожових лімфатичних вузлах. 1204 пацієнтам контрольної групи провели сALND, а 1335 пацієнтам не проводили. Більшість (84,7%) пацієнтів мали макрометастази в одному сторожовому лімфатичному вузлі, а приблизно одна третина (34,3%) мали екстранодальне поширення. Приблизно дві третини (63,8%) учасників дослідження перенесли органозбережну операцію, решта (36,2%) – мастектомію. Абсолютна більшість (майже 90%) пацієнтів обох груп отримувала ад'ювантну променевою терапію. Результати не показали статистично значущої різниці частоти рецидивів (8,0 проти 7,1%) або 5-річної безрецидивної виживаності (88,7 проти 89,7%) між контрольною та досліджуваною групами (відносний ризик – BP – 0,89). Автори зауважили важливість тривалого спостереження, враховуючи високу частку (86,6%) люмінального раку А типу (J. de Boniface, GS02-06). Аналізуючи в дискусії результати дослідження SENOMAC, Річард Дж. Блейчер зробив висновок, що вони дають підстави уникнути негативних наслідків пахвової дисекції, яка не приносить користі багатьом пацієнтам.

Відомо, що ад'ювантне опромінення регіонарних лімфатичних вузлів може викликати низку ускладнень, таких як біль, втома, лімфедема та негативний вплив на реконструкцію грудної залози. У дослідженні NSABP B-51/RTOG 1304 (всього включено 1641 пацієнтка, у яких перед неoad'ювантною хіміотерапією було підтверджене ураження регіонарних лімфатичних вузлів, що стало pN0 після радикальної операції) оцінювали роль опромінення грудної стінки з регіонарними лімфатичними вузлами після мастектомії або опромінення грудних залоз і регіонарних лімфатичних вузлів після органозбережної операції (Regional Nodal Irradiation – RNI). В досліджуваній групі RNI не проводили. З'ясувалося, що віддалені результати в обох групах не відрізнялися: 91,8% хворих у групі без RNI та 92,7% у групі RNI не мали рецидивів інвазивного РГЗ через 5 років після операції, а 94,0% пацієнтів у групі без RNI та 93,6% у групі RNI були живими через 5 років. Автори зазначили потенційне обмеження цього дослідження, бо спостерігалось менше рецидивів РГЗ, ніж очікувалося. Тобто необхідний триваліший період спостереження для більш обґрунтованих висновків (E. Mamounas, GS2-07).

Ще один підхід до деескалації продемонстровано за результатами дослідження Mammo-50, яке покликане визначити оптимальну частоту та тривалість мамографічного спостереження. Дослідження включало 5235 жінок віком 50 років і старших, які пройшли курс лікування інвазивного або неінвазивного РГЗ та після операції у яких минуло 3 роки. Пацієнтки були випадковим чином розподілені у групи щорічної мамографії (n=2618) або менш часті мамографії (n=2617). У групі менш часті мамографії пацієнткам проводили цю процедуру через

кожні 2 роки після органозбережної втручання (n=2099) і кожні 3 роки після мастектомії (n=518). Окремо відзначено, що 35% пацієнок пропустили заплановану мамографію через пандемію COVID-19. При медіані спостереження 5,7 року 343 (7%) пацієнтки померли: 116 від РГЗ, 93 від іншого раку та ще 134 з інших причин. Загалом у 345 (7%) пацієнок був рецидив інвазивного РГЗ, а у 252 (5%) – нова злоякісна пухлина поза грудною залозою. Група проведення мамографії з меншою частотою не поступалася групі щорічної мамографії щодо виживаності при РГЗ, інтервалу без рецидивів і загальної виживаності (3В). П'ятирічна виживаність становила 98,1% у групі щорічної мамографії та 98,3% у групі менш часті мамографії (BP 0,92; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,64-1,32; p<0,0001). Безрецидивна виживаність через 5 років становила 94,1% у групі щорічної мамографії та 94,5% у групі менш часті мамографії (BP 1,00; 95% ДІ 0,81-1,24). При оцінюванні якості життя 30% пацієнтів повідомили про відсутність дистресу, 46% – про низький рівень дистресу, 18% мали середній рівень дистресу та 6% – високий рівень дистресу. Тенденції до дистресу істотно не відрізнялися між групами. На думку доповідача, дослідження Mammo-50 надає докази для змін у клінічній практиці, зокрема зниження частоти мамографії після лікування РГЗ (J. Dunn, GS03-02).

Кілька важливих повідомлень стосувалося ролі імунотерапії при ранній стадії РГЗ. Клініцисти з інтересом очікували проміжних результатів фактично першого великого дослідження щодо ролі ад'ювантної імунотерапії при РГЗ. Таким стало ALEXANDRA/Impassion030 (рандомізовано 2199 хворих на тричі негативний РГЗ), в ньому порівнювали ефективність стандартної ад'ювантної хіміотерапії (антрацикліни з циклофосфамідом через кожні 2 тижні, а згодом – паклітаксел щотижня 12 разів) з її комбінацією з атезоліумабом (упродовж 1 року). Зауважимо, що в дослідженні брало участь 17 українських клінік. При медіані спостереження приблизно 25 місяців істотної різниці між групами не виявлено: інвазивні рецидиви виникали в 11,5% пацієнтів групи атезоліумабу й хіміотерапії та 10,2% у групі лише хіміотерапії (BP 1,12; 95% ДІ 0,87-1,45; p=0,37). Крім того, був відсутній будь-який вплив атезоліумабу на 3В, що визначена вторинною кінцевою точкою (BP 1,20; 95% ДІ 0,82-1,75). Однак зазначимо, що ці дані були незрілими, бо спостерігали лише 5% таких подій у загальній групі дослідження. Таким чином, результати глобального дослідження ALEXANDRA/Impassion030 не підтверджують доцільності додавання інгібітора імунних контрольних точок PD-L1 до ад'ювантної хіміотерапії після первинної операції з приводу раннього тричі негативного РГЗ, а радше сприяють покращенню розуміння оптимального використання імунотерапії у цих пацієнтів. За висновком доповідача, схоже, що не тільки для тричі негативного РГЗ, а й для інших типів пухлин неoad'ювантне застосування імунотерапії є кращим підходом. Можливо, трансляційні

дані з цього дослідження допоможуть науковцям зрозуміти, чому це так (M. Ignatiadis, GS01-03). Імовірно, ефективність імунотерапії залежить від класу препарату, через що очікуються результати дослідження S1418, де в ад'ювантному режимі застосовували комбінацію хіміотерапії з анти-PD-1 препаратом пемброліумабом.

Ще раніше повідомлялося про ефективність пемброліумабу в неoad'ювантному режимі (див. «Новини з конгресу ESMO-2023» у Медичній газеті «Здоров'я України» № 5, 2023, стор. 10-13). На SABCS-2023 оприлюднили оновлені результати дослідження KEYNOTE-522. Зокрема, за даними 5-річного спостереження ще раз підтверджено поліпшення виживаності без подій (EFS) при тричі негативному РГЗ після застосування пемброліумабу (до операції разом з хіміотерапією, а після операції – лише використання пемброліумабу сумарно упродовж 1 року). При середньому періоді спостереження 63,1 місяця 5-річна EFS становила 81,3% в досліджуваній групі порівняно з 72,3% у тих, хто отримував стандартну хіміотерапію (BP 0,63; 95% ДІ 0,49-0,81). Крім того, дослідники оцінювали EFS за початковою стадією захворювання у пацієнтів із pCR та без неї. У пацієнтів з РГЗ II стадії та pCR 5-річна EFS становила 94,2 і 89,8% у групах пемброліумабу та хіміотерапії відповідно (BP 0,56; 95% ДІ 0,30-1,06). Ці показники становили 69,2 і 59,1% відповідно у пацієнтів без pCR (BP 0,67; 95% ДІ 0,46-0,97). Для пацієнтів із III стадією захворювання, у яких досягалася pCR, 5-річна EFS становила 85,1 і 81,4% у групах пемброліумабу та хіміотерапії (BP 0,80; 95% ДІ 0,34-1,87). У пацієнтів без pCR ці показники становили 46,8 і 38,2% відповідно (BP 0,86; 95% ДІ 0,55-1,34; P. Schmid, LBO1-01). Зауважимо, що клініцисти з нетерпінням очікують результатів щодо 3В при застосуванні такого лікування. Крім того, було б дуже цікаво знати вплив мутаційного статусу генів BRCA1/2 на ефективність імунотерапії, особливо у хворих без pCR, у яких в ад'ювантному режимі інгібітор PARP олапариб може бути ефективнішим.

У дослідженні KEYNOTE-756 (у ньому брали участь 11 українських клінік) вивчали роль неoad'ювантної імунотерапії пемброліумабом при гормонопозитивному HER2-негативному РГЗ. Знову (як і на ESMO-2023) повідомлявся ефект лише щодо частоти pCR. Нові дані аналізу підгруп, представлені на SABCS-2023, показали, що в розбивці за стадією захворювання у пацієнтів з II стадією, які отримували пемброліумаб (n=399), pCR спостерігалася у 25,8 проти 16,7% осіб, котрі отримували хіміотерапію разом з плацебо (n=408; Δ9,1; 3,5-14,8). У підгрупі пацієнтів з III стадією прийом пемброліумабу (n=236) забезпечував pCR у 21,6% хворих проти 13,6% у групі плацебо (n=235; Δ8,0; 1,1-14,9). У пацієнтів із клінічним ураженням лімфатичних вузлів на початку лікування спостерігалася вища частота pCR при застосуванні пемброліумабу (n=570), ніж плацебо (n=582) – 25,1 і 15,8% відповідно (Δ9,3; 4,6-13,9). У підгрупі пацієнтів із негативним статусом лімфатичних

Продовження на стор. 4.

# Найголовніше на симпозиумі з раку грудної залози в Сан-Антоніо

Продовження. Початок на стор. 3.

взулів 16,9% тих, хто отримував пембролізумаб (n=65), досягли pCR проти 13,1% тих, хто отримував плацебо (n=61;  $\Delta 3,8$ ; -9,2-16,7). Перевага, отримана від пембролізумабу, зростала зі збільшенням експресії PD-L1. У групі пацієнтів із комбінованим позитивним показником (CPS) <1 пембролізумаб (n=153) дав змогу досягти pCR 7,2% хворих проти 2,6% у групі плацебо (n=154;  $\Delta 4,5$ ; -0,4-10,1). У пацієнтів із PD-L1 CPS у діапазоні від 1 до 9 частота pCR, досягнута за допомогою пембролізумабу (n=229) і плацебо (n=230), становила 15,7 і 9,1% відповідно ( $\Delta 6,4$ ; 0,4-12,7). У пацієнтів із PD-L1 CPS  $\geq 10$  частота pCR, досягнута за допомогою прийому пембролізумабу (n=253), становила 42,3 проти 29,0% для плацебо (n=259;  $\Delta 13,2$ ; 4,9-21,4). У підгрупі пацієнтів із найвищою експресією PD-L1 – CPS  $\geq 20$  – частота pCR, яку забезпечували прийом пембролізумабу (n=125) і плацебо (n=129), становила 53,6 і 36,4% відповідно ( $\Delta 17,4$ ; 5,1-29,1).

Цікаве для клініцистів спостереження полягає в тому, що пацієнти, які отримували менші за заплановані дози хіміотерапії, мали нижчі показники pCR, хоча вони покращувалися за допомогою пембролізумабу незалежно від дози хіміотерапії (F. Cardoso, GS01-02). Тепер очікуються результати щодо впливу поліпшення pCR на EFS, а згодом і на ЗВ у хворих на гормонопозитивний РГЗ. Іншою важливою ще не з'ясованою проблемою є біомаркери (чи їх комбінація), які мають значення для прогнозування досягнення pCR та EFS.

На конгресі ASCO-2023 вперше повідомили, що за результатами дослідження NATALEE додавання інгібітора CDK4/6 рибозиклібу (у дозі 400 мг щодня упродовж 3 років) до інгібіторів ароматази в ад'ювантному режимі знизило ризик виникнення інвазивного захворювання або смерті на 25,1% у пацієнтів з гормонопозитивним HER2-негативним РГЗ ранньої стадії. За оновленими даними, представленими на SABCS-2023, перевага рибозиклібу майже ідентична – 25,2% (причому медіана спостереження збільшилася на 5,6 місяця і склала 33,3 місяця).

Найцікавіша дискусія на SABCS-2023 стосувалася конкуренції двох препаратів з групи інгібіторів CDK4/6 – рибозиклібу й абемациклібу – в ад'ювантній гормонотерапії. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) ще 3 березня 2023 р. зареєструвало це показання для абемациклібу (за результатами дослідження monarchE, у якому брало участь 7 українських центрів), а станом на 18.02.2024 р. схвалення для рибозиклібу ще немає. Зауважимо, що абемациклібу не зареєстрований в Україні ні для паліативного, ні для ад'ювантного лікування. Але тепер, коли багато наших пацієнок лікуються за кордоном, нерідко зустрічаємося з рекомендаціями щодо застосування цього препарату. Тому вважаємо, що дискусія, яка стосується не лише клінічних, а й економічних показників, буде цікавою для українських онкологів. Експерти зауважили, що на підставі результатів дослідження NATALEE виробник рибозиклібу намагається відібрати частку ринку абемациклібу в ад'ювантній терапії і навіть розширити її.

У дослідженні абемациклібу monarchE (тривалість ад'ювантної терапії 2 роки, тобто коротша порівняно з рибозиклібом) включали пацієнтів з РГЗ II-III стадій із ураженням лімфатичних вузлів, тоді як у NATALEE – і без такого ураження. За даними оновленого

аналізу рибозиклібу покращив виживаність без інвазивного захворювання (IDFS) на 27,7% у пацієнтів з негативними вузлами. Це менше порівняно з раніше зареєстрованими 37%, але краще, ніж ефект препарату в популяції з позитивними вузлами. Раніше у дослідженні monarchE абемациклібу показав перевагу щодо IDFS 30% у пацієнтів із позитивними вузлами. Охоплення хворих з негативними вузлами може дати рибозиклібу ключову перевагу над абемациклібом, бо популяція потенційних пацієнтів для ад'ювантної терапії приблизно у два-три рази більша. Але оскільки хворі з негативними вузлами мають відносно низький ризик рецидиву, експерти вважають, що для зміни практики потрібна істотніша користь від нового режиму лікування. Це особливо стосується економічної доцільності. У дослідженні NATALEE у 9,4% пацієнтів з негативними вузлами в контрольній групі відбувся рецидив інвазивного раку через три роки. Рибозиклібу знизив трирічну IDFS до 6,8% у пацієнтів цієї підгрупи. Рибозиклібу сприяв покращенню IDFS на 30,0 і 24,5% при II і III стадії РГЗ (у попередньому аналізі – 24 і 26% відповідно). Ризик віддаленого захворювання при застосуванні рибозиклібу зменшився на 25,1%. У представленому на SABCS-2023 проміжному аналізі ЗВ рибозиклібу знизив ризик смерті на 11,8%. Незважаючи на незрілість даних, цей показник різко знизився, бо на ASCO-2023 повідомляли про зменшення ризику смерті аж на 24,1%. Аналіз результатів monarchE на SABCS-2022 показав, що абемациклібу знизив ризик смерті лише на 7,1% після спостереження з медіаною тривалості 42 місяці. Однак дані щодо ЗВ у дослідженні NATALEE залишаються дуже незрілими – загалом менше 3,5% з 5100 пацієнтів померли (G. Hortobagyi, GS03-03).

Упродовж останнього часу молоді пацієнтки все частіше цікавляться можливістю завагітніти при РГЗ. Це складна проблема, яку слід розглядати із залученням лікарів – генетиків. Зупинимося на двох дослідженнях у цьому напрямі, результати яких повідомлялися на SABCS-2023.

POSITIVE – проспективне міжнародне багатоцентрове дослідження з однією групою жінок у пременопаузі з гормонопозитивним РГЗ I-III стадій, які бажали завагітніти. Після завершення ад'ювантної гормонотерапії протягом 18-30 місяців жінки мали змогу зробити дворічну перерву в лікуванні, щоб забезпечити можливість зачаття, після чого рекомендувалося відновити гормонотерапію. Дослідники виявили, що 74% пацієнок завагітніли після призупинення терапії та мали подібні результати захворювання, як і пацієнтки, які продовжували гормонотерапію. У вторинному аналізі дослідники зосередилися на пацієнтках у POSITIVE, які пройшли курс збереження фертильності, наприклад, заморожування яйцеклітин або інші допоміжні репродуктивні технології (ART). З'ясовано, що понад 82% пацієнок у цьому дослідженні завагітніли, а використання ART не призвело до підвищення частоти рецидиву РГЗ. Перенесення кріоконсервованих ембріонів було найефективнішим для забезпечення вагітності в цій групі хворих. У пацієнок молодшого віку (до 35 років) вагітність наставала за коротші терміни. Дослідники вважають, що ці результати дають пацієнткам з гормонопозитивним РГЗ впевненість у тому, що збереження фертильності та ART не призводить до підвищення частоти рецидиву раку принаймні

при трирічному спостереженні. Хоча це обнадійливі дані, але доцільне довгострокове спостереження (H. Azim, GS02-11).

Інше ретроспективне дослідження італійських онкологів включало 4732 пацієнтки віком до 40 років, у яких з 2000 по 2020 р. був діагностований РГЗ I-III стадії. Пацієнтки мали спадкові мутації генів *BRCA1* та/або *BRCA2*. Після діагностики та лікування 659 пацієнок з цієї групи завагітніли. Учасниці з когорти вагітних частіше, ніж з когорти невагітних, мали тільки мутацію гена *BRCA1* (73,3 проти 62,6%), були молодшими на момент діагностування РГЗ (медіана віку 30 проти 35 років), не мали уражених лімфатичних вузлів (62,5 проти 52,1%) і мали гормононегативний РГЗ (66,7 проти 52,3%). За пацієнтками спостерігали в середньому 7,8 року. Кумулятивна частота настання вагітності упродовж 10 років склала 22%. Медіана часу від діагностики РГЗ до зачаття становила 3,5 року, а 27,8% вагітностей настали через 5 років. Загалом медіана віку настання вагітності становила 34,7 року; 79,2% пацієнок мали спонтанну вагітність без застосування допоміжних репродуктивних технологій, 79,7% народили дитину. Мимовільний аборт стався у 9,7% пацієнок, у 6,9% – штучний. Більшість пацієнок (86,3%) не мали ускладнень вагітності. Загалом рівень ускладнень вагітності відповідав або був навіть нижчий, ніж очікувалося у здорових жінок із загальної популяції. У первинному аналізі не було істотної різниці у виживаності без захворювання між когортами вагітних та невагітних. У вторинному аналізі когорта вагітних мала значно кращу виживаність без захворювання, ніж когорта невагітних (BP 0,63; 95% ДІ 0,53-0,74). Пацієнтки в когорті вагітних, крім того, мали значне покращення ЗВ. Доповідач зазначив, що результати дослідження надають обнадійливі докази для консультування щодо онкофертильності молодих носійок мутацій генів *BRCA*, зацікавлених у настанні вагітності після діагностики та лікування РГЗ. Зачаття після належного лікування та спостереження з приводу РГЗ більше не повинно бути протипоказаним для молодих жінок з мутаціями генів *BRCA* (M. Lambertini, GS02-13).

Упродовж останніх років медико-генетичне консультування хворих стало стандартом у лікуванні хворих на РГЗ (особливо пацієнок молодого віку, а також із тричі негативним РГЗ). Ще перед початком лікування їм пропонують виконати тест на наявність спадкових мутацій принаймні в генах *BRCA1* та *BRCA2*. У зв'язку з підвищенням ризиком метакронного ураження грудної залози (зокрема протилежної) їм рекомендують проводити двобічну мастектомію. На SABCS-2023 повідомлено віддалені результати великого ретроспективного дослідження, що включало 2482 пацієнтки з 11 країн, які мали РГЗ I-III стадії та патогенний варіант *BRCA1*. Середній вік пацієнок на момент діагностування РГЗ становив 43,1 року; 46,0% перенесли односторонню мастектомію, 34,3% – органозбережну операцію і 19,7% – двобічну мастектомію. Неочікувано з'ясувалося, що двобічна мастектомія порівняно з органозбережним втручанням не призводила до істотного зниження смертності в цій популяції пацієнтів (BP 0,83;  $p=0,52$ ). П'ятнадцятирічна виживаність становила 86,2% при органозбереженні, 78,7% при односторонній мастектомії та 88,7% при двобічній мастектомії. Однак у жінок, які перенесли двобічну мастектомію, значно рідше діагностували раку контралатеральної грудної залози під час

спостереження – 0,8 проти 10,8% у групі органозбереження і 11,4% у групі односторонньої мастектомії ( $p<0,0001$ ). А жінки, у яких розвинувся контралатеральний РГЗ, мали вдвічі більше шансів померти. Підсумовуючи отримані дані, дослідники повідомили, що планують збільшити вибірку хворих до 6000 і продовжити спостереження, щоб пояснити неочікувані результати. Разом з тим дослідники вважають, що нема підстав для зміни ustalених рекомендацій щодо двобічної мастектомії для жінок з патогенним варіантом *BRCA1*, особливо молодих пацієнок, через високий ризик розвитку другого раку (а найчастіше це тричі негативний РГЗ із несприятливим прогнозом). Слід також розглянути вплив інших методів лікування (олапариб, оваріектомія), які, як було показано раніше, поліпшують ЗВ (K. Metcalfe, GS02-04).

Важливими для щоденної практики є оновлені результати тривалого спостереження (медіана 8,4 року) у дослідженні KATHERINE, у якому порівнювали ад'ювантну терапію адо-трастузумабом емтанзином (T-DM1) з трастузумабом у пацієнок з раннім HER2-позитивним РГЗ, які мали залишкове інвазивне захворювання після неоад'ювантної хіміотерапії та антиHER2-таргетної терапії. T-DM1 став першим засобом, який забезпечував покращену виживаність у цій ситуації (FDA зареєструвало це показання ще у 2018 р.). У представленому на SABCS-2023 аналізі T-DM1 значно покращив як IDFS, так і ЗВ. П'ятирічна ЗВ становила 91,4% для T-DM1 і 87,7% для трастузумабу, а 7-річна ЗВ – 89,1 і 84,4% відповідно (BP 0,66; 95% ДІ 0,51-0,87;  $p=0,0027$ ). Абсолютна користь для ЗВ через 7 років сягала 4,7%, тобто з часом вона не зменшувалася. Частота IDFS через 5 років становила 84,4% для T-DM1 і 72,2% для трастузумабу. Частота IDFS за 7 років дорівнювала 80,8 і 67,1% відповідно (BP 0,54; 95% ДІ 0,44-0,66;  $p<0,0001$ ). Абсолютна користь щодо IDFS через 7 років становила 13,7% (рис. 1). Спостереження за хворими триває для остаточного аналізу ЗВ (S. Loibl GS03-12).

Зупинимося на кількох дослідженнях щодо лікування занедбаного РГЗ. У дослідженні II фази KEYLYNK-009 загалом 460 хворих на занедбаний тричі негативний РГЗ (серед 122 центрів 12 з України) отримали індукційну терапію пембролізумабом разом з хіміотерапією на основі препарату платини. Учасники, які досягли повної відповіді, часткової відповіді або стабілізації захворювання (n=271), були випадковим чином розподілені у співвідношенні 1:1 для продовження підтримуючої терапії комбінацією пембролізумабу з олапарибом або з хіміотерапією. Первинна кінцева точка виживаність без прогресування (ВБП; BP 0,98;  $p=0,4556$ ) і ЗВ (BP 0,95) не була досягнута при застосуванні комбінації пембролізумабу + олапариб порівняно з пембролізумабу + хіміотерапією. Середня тривалість ВБП була подовжена при застосуванні олапарибу у пацієнтів з мутацією генів *BRCA* (причому ця мутація оцінювалася у пухлині), але не у хворих з експресією PD-L1 із CPS  $\geq 10$ . Подібна тенденція була повідомлена щодо ЗВ. Дослідники спостерігали менше побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, при застосуванні пембролізумабу й олапарибу порівняно з хіміотерапією (84,4 проти 96,2%). Таким чином, підтримуюча терапія комбінацією пембролізумабу + олапариб показала подібні результати ефективності порівняно з продовженням хіміотерапії з пембролізумабом, але зумовлювала сприятливіший профіль безпеки (H. Rugo, GS01-05).

У дослідженні II фази ATRACTIV (n=100) в аналогічній групі пацієнтів «партнером» хіміотерапії паклітакселом з імунотерапією (анти-PD-L1 атезолізумаб) був антиангіогенний засіб бевацизумаб. Це мало особливе значення, оскільки більшість пацієнтів, включених у це дослідження, мали PD-L1-негативні пухлини. Медіана ВБП склала 11 місяців, що свідчило про значну затримку

прогресування раку порівняно з попередніми даними щодо подібних груп хворих в інших дослідженнях. Вражає те, що в 63% пацієнтів лікування було ефективним (у 13% – повна відповідь і 50% – часткова відповідь; медіана тривалості відповіді 10 місяців). Клінічна користь спостерігалася в 79% пацієнтів. Дослідники вважають, що поєднання імунотерапії, антиангіогенної терапії та хіміотерапії продемонструвало керований профіль безпеки та заслуговує

на подальші дослідження в пацієнтів із занедбаним PD-L1-негативним тричі негативним РГЗ (M. Gion, PS16-02).

Хоча, як зазначалося раніше, абемацикліб не зареєстрований в Україні, варто зупинитися на остаточних результатах дослідження MONARCH 3. У ньому оцінювали ефективність цього препарату в комбінації з інгібітором ароматази порівняно з лише інгібітором ароматази як першої лінії лікування для пацієнток у постменопаузі з гормонопозитивним

HER2-негативним поширеним або метастатичним РГЗ. Після 8 років спостереження з'ясовано, що медіана ЗВ жінок, які приймали абемацикліб з інгібітором ароматази, становила понад 5,5 року. Цей показник збільшився на 13,1 місяця порівняно з контрольною групою (66,8 проти 53,7 місяця), але статистичної значущості для загального результату виживаності не було досягнуто (BP 0,804; 95% ДІ 0,637-1,015; p=0,0664). Для хворих з метастазами у висцеральних органах

медіана ЗВ подовжилася на 14,9 місяця у групі абемациклібу порівняно з контрольною групою (63,7 проти 48,8 місяця). Цей результат включав тих жінок, у яких РГЗ поширився на печінку або легені. Результати ЗВ для цієї субпопуляції також не були статистично значущими (BP 0,758; 95% ДІ 0,558-1,030; p=0,0757; S. Johnston, GS01-12).

Ці дані дуже важливі для щоденної практики, бо раніше у подібних дослідженнях інший інгібітор CDK4/6 – рибоцикліб – показав статично достовірне поліпшення ЗВ, тоді як щодо палбоциклібу поліпшення ЗВ не було статистично достовірним.

У цьому стосунку цікавим є дослідження PARSIFAL, у якому в аналогічній групі пацієнтів порівнювали летрозол з фулвестрантом (обидва в комбінації з палбоциклібом). Дослідження не продемонструвало покращення ВБП при застосуванні комбінації палбоцикліб + фулвестрант порівняно з палбоцикліб + летрозол із медіаною періоду спостереження 2,7 року. У PARSIFAL-LONG розширено оцінку ефективності дослідження PARSIFAL із медіаною спостереження 5,0 року. Усього було охоплено 389 хворих, що становило 80,5% усіх пацієнтів, які спочатку були включені до PARSIFAL. Серед них у 86 (22,1%) пацієнтів спостерігалася прогресування протягом першого року лікування (раннє прогресуюче захворювання) із медіаною ЗВ 24 місяці. У решті 303 (77,9%) пацієнтів, які отримували схеми на основі палбоциклібу, не було прогресування через 12 місяців, і в цій групі медіана ЗВ склала аж 81,5 місяця. Тобто раннє прогресування (менше ніж через 12 місяців) на тлі лікування з палбоциклібом є сильним предиктором ЗВ. Доповідач підкреслив, що після об'єднання двох груп показники ЗВ та ВБП збігаються з такими для інших інгібіторів CDK4/6 (A. Llombart-Cussac, RF01-03; рис. 2).

Поєднання терапії інгібіторами CDK4/6 з гормонотерапією є поточним стандартом лікування пацієнтів з гормонопозитивним занедбаним РГЗ. Однак розвиток резистентності до цього дублету майже неминучий. Таким чином, наявна потреба в додатковій терапії для пацієнтів із резистентністю до вказаної комбінації. Це особливо стосується когорти пацієнтів з ранніми (менше ніж за 12 місяців після закінчення ад'ювантної терапії) рецидивами, у яких, як відомо, вказаний дублет неефективний.

Дані доклінічних досліджень показали синергічний протипухлинний ефект інгібіторів PI3K у поєднанні з інгібіторами CDK4/6 та гормонотерапією. У дослідженні III фази INAVO120 порівнювали новий інгібітор PI3K інаволісіб у комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом проти плацебо з палбоциклібом і фулвестрантом у пацієнтів із мутацією гена *PIK3CA*, у яких виникав рецидив під час ад'ювантної гормонотерапії або менше ніж через 12 місяців після її закінчення. Ключовим критерієм включення в дослідження був задовільний контроль рівня глюкози в крові. Після спостереження медіаною 21,3 місяця медіана ВБП становила 15,0 місяця у групі інаволісіб проти 7,3 місяця в групі плацебо (BP 0,43; p<0,0001). ВБП у групі інаволісіб через 6; 12 та 18 місяців становила 82,9; 55,9 та 46,1% відповідно порівняно з 55,9; 32,6 та 21,1% у групі плацебо. Аналіз проміжної ЗВ показав тенденцію до переваги триплету з інаволісібом над дублетом (BP 0,64). Загальний рівень відповіді та рівень клінічної користі також були вищими у разі застосування триплету (K. Jhaveri, GS03-13; рис. 3).

Таким чином, повідомлені на SABCS-2023 результати клінічних досліджень демонструють подальший прогрес щодо поліпшення ефективності лікування РГЗ. До деяких із цих досягнень причетні й українські онкологи. Сподіваємося, що завдяки успіхам ЗСУ ми зможемо відновити участь у клінічних дослідженнях на благо наших пацієнтів і світової онкології.

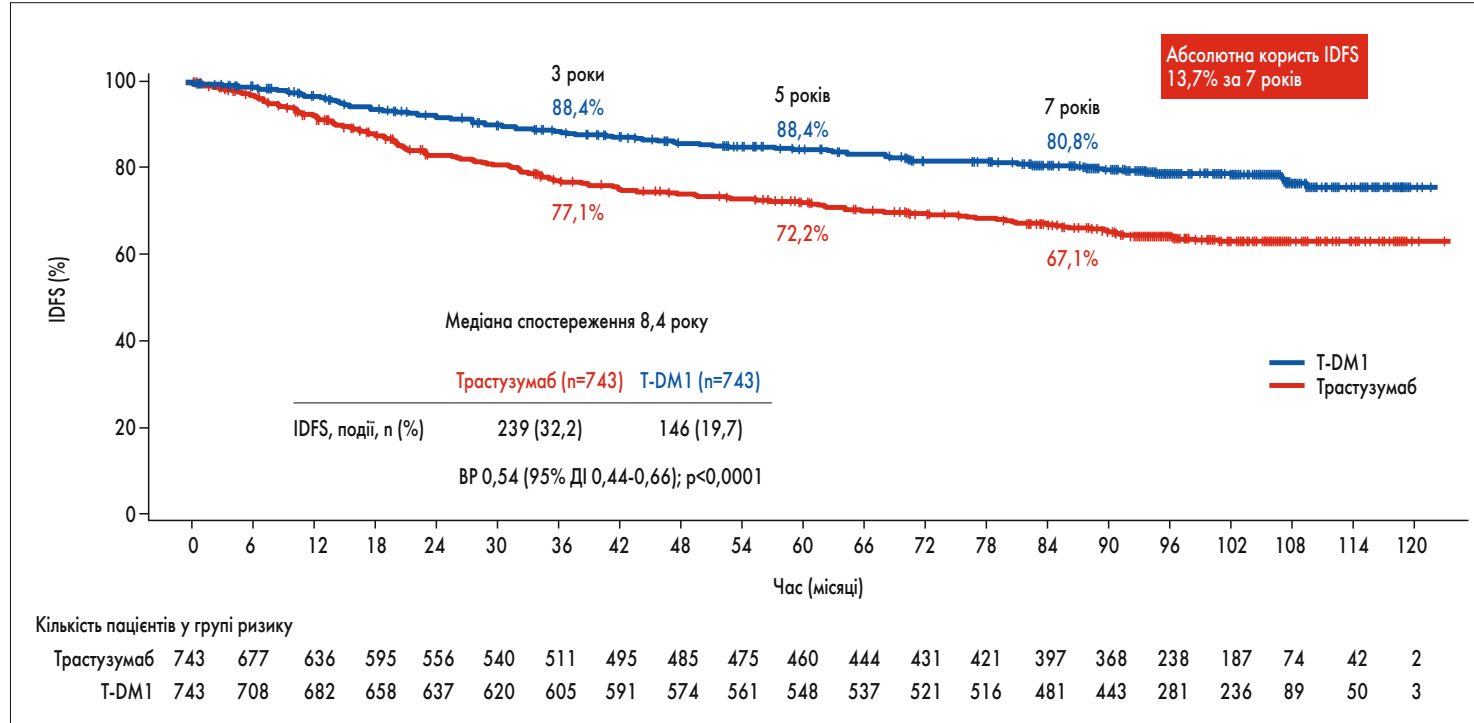


Рис. 1. Фінальні результати дослідження KATHERINE щодо IDFS

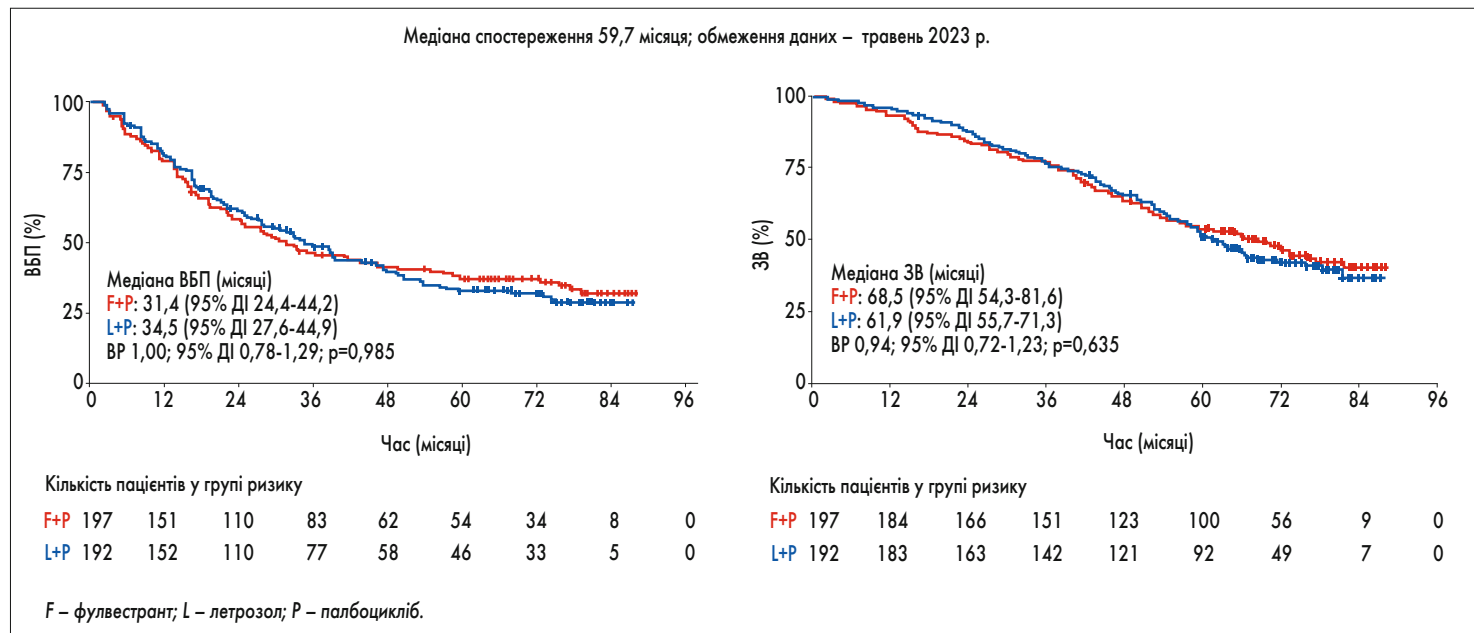


Рис. 2. ВБП та ЗВ при застосуванні схем летрозол + палбоцикліб проти фулвестрант + палбоцикліб у дослідженні PARSIFAL

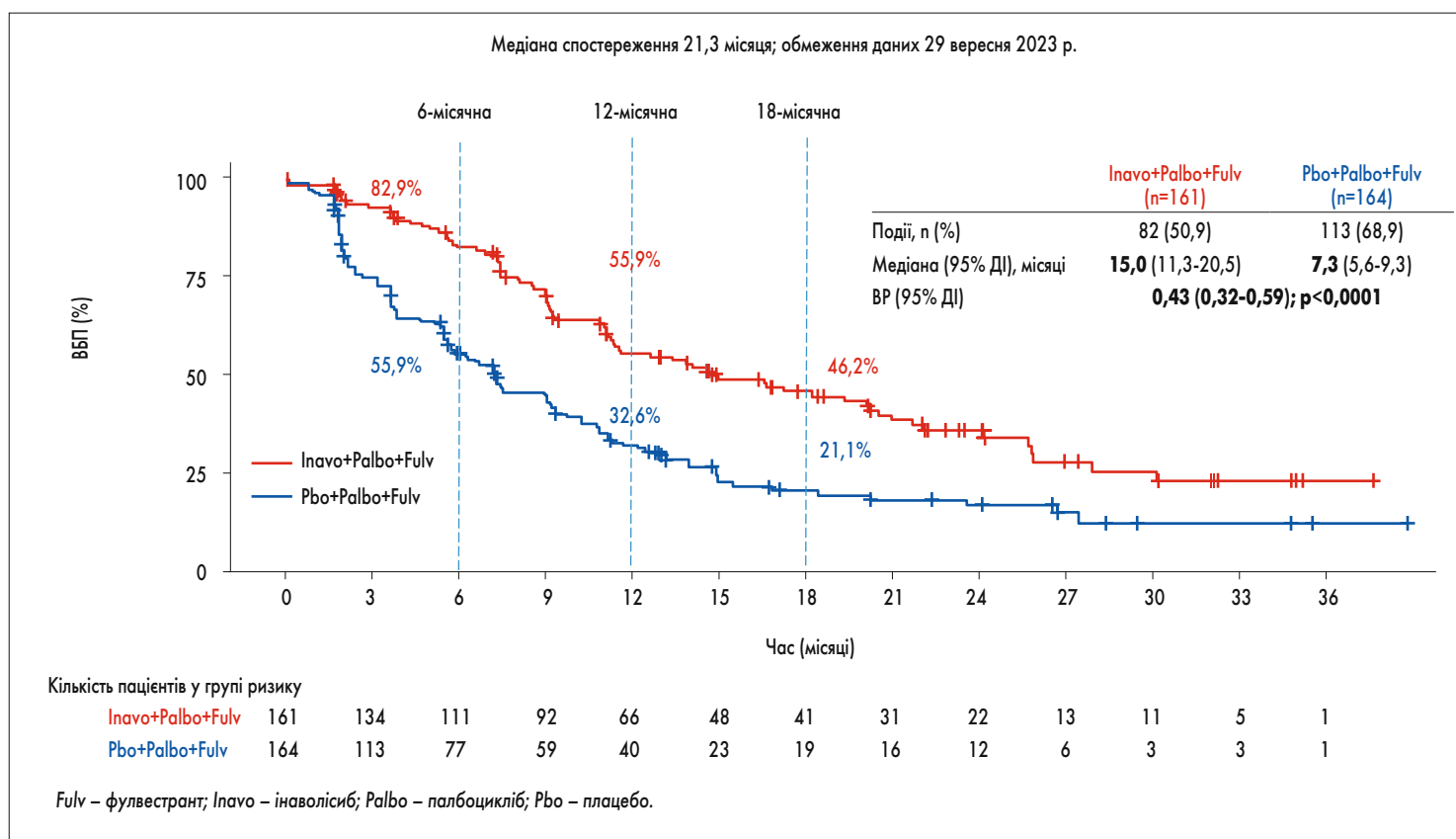


Рис. 3. ВБП при використанні схеми фулвестрант + палбоцикліб ± інаволісіб у дослідженні INAVO120

А.С. Кались, керівник хірургічної групи, Ю.Я. Серафін, к. мед. н.,  
І.В. Янчак, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів

# Артроскопія при гемофілічній артропатії: вирок чи виклик?

**Гемофілія А і В – рідкісні спадкові X-зчеплені порушення згортання крові, викликані повним або частковим дефіцитом фактора згортання крові VIII (FVIII) або фактора IX (FIX). У дітей і дорослих із тяжкою формою гемофілії (тобто рівні FVIII або FIX у плазмі крові <1% кровотеча в суглоб (гемартроз) є найчастішим клінічним проявом. Але, за останніми даними, вона також може (хоча й рідше) виникати у пацієнтів із помірним (рівень дефіцитного фактора 1-5%) або легким перебігом захворювання. У кінцевому підсумку у цих хворих розвивається тяжка гемофілічна артропатія, яка є результатом повторюваних внутрішньосуглобових кровотеч і запалення синовіальної оболонки [1].**

Одним з найтяжчих проявів гемофілії є кровотечі в синовіальні суглоби. Синовіальна тканина відповідає за виведення залишків крові з порожнини суглоба, але компоненти крові, особливо залізо, призводять до низки змін у ній: запалення, проліферації та неоваскуляризації. Ці зміни роблять синовіальну оболонку вразливою до подальших кровотеч, і тому може розвинути так зване гемофілічне порочне коло: кровотеча – синовіт – рецидив кровотечі, що призводить до хронічного синовіїту або утворення так званого суглоба-мішені.

Початковим етапом лікування має бути адекватна індивідуалізована профілактична замісна терапія з етапною реабілітацією та фізіотерапевтичним навантаженням. Якщо спостерігається прогресування гемофілічної артропатії, то хворому має бути запропонована синовектомія. Безопераційними варіантами є хімічна і радіоактивна синовектомія. Це порівняно неінвазивна процедура, яка призводить до склерозування синовіальної оболонки, зменшення набряку й болю в суглобі та дає змогу надалі запобігти гемартрозам. Радіоактивна синовектомія здається більш ефективною за хімічну у великих суглобах, хоча вона дорожча. Хірургічними варіантами є відкрита й артроскопічна синовектомія. Історично відомо, що відкрита синовектомія зменшує частоту гемартрозів, але ціною проведення об'ємного операційного втручання та втрати рухомості суглоба. Застосування артроскопічної синовектомії рекомендується для зменшення кількості епізодів кровотеч, її перевагами є значно менше пошкодження позасуглобових тканин, рання реабілітація та збереження функцій суглоба.

Клінічною ознакою гемофілії є схильність до спонтанних кровотеч, які уражають насамперед великі синовіальні суглоби, особливо колінні, над'яткові та ліктьові. Критичними наслідками цих суглобових кровотеч є розвиток хронічного гемосидерозного синовіїту й гемофілічної артропатії. У цій статті ми обговоримо сучасний підхід до патології синовіїту, клінічний перебіг, показання та ефективність артроскопічних втручання на різних стадіях захворювання.

Гемофілічна артропатія є постійним захворюванням суглобів, особливо у пацієнтів з гемофілією та частими рецидивуючими гемартрозами [2]. Між другим і четвертим десятиліттями життя у багатьох хворих на гемофілію розвивається тяжка деструкція суглобів з атрофією м'язів, контрактурами суглобів і обмеженням функціональної активності [3, 4]. Це не лише погіршує якість життя хворого на гемофілію, а й лягає важким тягарем на сім'ю та суспільство.

Гемофілічна артропатія відіграє важливу роль у виникненні значних клінічних ускладнень та інвалідності, які призводять до порушення постави й рівноваги, обмеження рухів у суглобах, обмеження активності повсякденного життя та соціальної комунікації

[5, 6]. Виділяють чотири фази, які проходить пацієнт із гемофілічною артропатією:

- 1) рецидивуючі суглобові кровотечі та гострий біль;
- 2) запалення синовіальної оболонки та ремоделювання суглобів;
- 3) атрофія м'язів, контрактури суглобів, хронічний біль;
- 4) жорстке обмеження функціональної активності та зниження якості життя.

Пацієнти з діагностованою гемофілічною артропатією завжди повинні отримувати адекватну профілактичну замісну терапію, а в разі прогресування захворювання мати доступ до своєчасної хірургічної допомоги з метою зменшення кровотеч, покращення діапазону рухів у суглобах і досягнення функціональної рухомості [7].

### Патогенез гемофілічної артропатії

Синовіальні суглоби мають порожнину, утворену двома кінцями кісток, вкритими хрящем, з'єднаними зв'язками і навколишньою суглобовою капсулою. Синовіальна тканина вистилає внутрішню поверхню суглобової капсули. Вона утворена з тонкої оболонки (intima), що складається з трьох клітинних шарів, і підкладки (subintima) з жировими та волокнистими частинами, які містять кровоносні та лімфатичні судини [8]. Синовіальна тканина відповідає за вироблення синовіальної рідини, живлення та змашування хряща, а також видалення продуктів розпаду з порожнини суглоба. Для цього синовіальна тканина сильно васкуляризована. При гемофілії навіть мінімальні травми можуть призвести до гемартрозів. Кровоносні судини та капіляри містяться у підслизовій оболонці, причому найвища щільність капілярів безпосередньо під слизовою оболонкою [9].

Слизива оболонка складається з макрофагів і фібробластів. Ці макрофаги, які також можна знайти в підкладці, виконують функцію поглиначів, видаляючи кров та інші шкідливі речовини з суглобової щілини. Еритрофагоцитоз може спостерігатися вже через чотири години після кровотечі і є ознакою видалення залишків крові з порожнини суглоба [10]. Повне розсмоктування крові в суглобі, оцінене за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), може зайняти до 20 днів [11].

Крім синовіальних змін, суглобові кровотечі також поступово призводять до деградації хряща і врешті-решт – до змін кісткової тканини, що спричиняє кінцеву стадію гемофілічної артропатії. Це є результатом як синовіально-залежних, так і синовіально-незалежних процесів. Продукція запаленою синовіальною оболонкою прозапальних цитокінів і протезаз, що руйнують хрящовий матрикс, призводить до деградації позаклітинного матриксу хряща. Крім того, прямий вплив крові на хрящі викликає



А.С. Кались



Ю.Я. Серафін



І.В. Янчак

вироблення інтерлейкінів-1 $\beta$ , -6 і фактора некрозу пухлини- $\alpha$ . У безпосередній близькості від хондроцитів ці медіатори активують хондроцити, що зумовлює утворення перекису водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), який у поєднанні із залізом, отриманим з еритроцитів, призводить до апоптозу шляхом утворення радикалів [8, 12]. При загибелі хондроцитів руйнується відновлювальна здатність хряща. У термінальній стадії артропатії синовіальна тканина стає фіброзною, зменшується частота кровотеч та поступово формуються незворотні деструктивні зміни у суглобі [13].

### Матеріали та методи

З 01.09.2015 по 31.12.2023 р. прооперовано 70 хворих на спадкову коагулопатію, у яких виконано 87 артроскопічних операційних втручання. Різниця між кількістю хворих і кількістю артроскопій зумовлена виконанням кількох операційних втручання на різних провокованих суглобах в одного хворого, а також необхідністю повторних артроскопій у разі рецидиву артропатії або розвитку післяопераційних ускладнень.

Основним критерієм відбору хворих для проведення артроскопічного втручання була правильність і своєчасність встановлення діагнозу гемофілічна артропатія. Цього вдалося досягнути завдяки спільній оцінці здоров'я як лікарем-гематологом, так і пацієнтом, оскільки пацієнт фіксував і повідомляв лікаря про щорічну частоту суглобових кровотеч (J-ABR), зміну фізичної активності та погіршення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям суглобів. Лікар здійснював заходи об'єктивного результату, використовуючи спільний фізичний огляд (шкала Гілберта, оцінка стану здоров'я суглобів при гемофілії за шкалою HJHS).

Окрім цього, лікар проводив візуалізацію стану суглобів та використовував додаткові методи обстеження (рентгенологічна шкала Петерсона, МРТ-шкала IPSPG «Міжнародна група профілактики»,

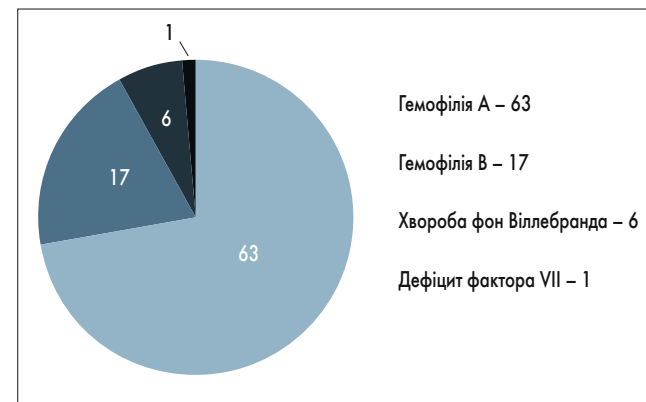


Рис. 1. Розподіл хворих за видами коагулопатій (всього – 87)

ультразвукова діагностика HEAD-US). Слід відмітити, що група авторів у до- та післяопераційному обстеженні суглобів віддавала перевагу ультрасонографії. УЗД – це сучасна доступна та порівняно недорога методика визначення патологічних змін у суглобах при гемофілії. Окрім статичного обстеження УЗД дозволяє проводити динамічне спостереження стану суглобів, визначаючи об'єм активних і пасивних рухів, ступінь руйнування суглобового хряща, а також гіпертрофію синовіальної оболонки.

Використання доплерівського датчика під час проведення ультрасонографії суглобів дає змогу виявити патологічний кровообіг у гіпертрофованій синовіальній оболонці, що є важливим критерієм для вибору тактики подальшого лікування хворого.

На підставі багаторічного досвіду група авторів розробила критерії та показання до артроскопічних синовектомій:

- неефективність замісної терапії та профілактичного лікування;
- рецидивуючі гемартрози (суглоб-мішень);
- відсутність ефекту від двох радіосиновектомій;
- наявність патологічного кровообігу у гіпертрофованій синовіальній оболонці;
- висота ворсин синовії до 5 мм;
- ступінь руйнування суглобового хряща до 50%.

Таким чином, ідеальним кандидатом для артроскопічної синовектомії є пацієнт молодого віку з гемофілічною артропатією синовіальної оболонки без значного руйнування суглобових поверхонь і хрящової тканини.

Всім хворим при підготовці до операційних втручань окрім загальноклінічних обстежень проводилось визначення рівня дефіцитного фактора згортання крові та наявності інгібіторних антитіл до нього, а також фармакокінетичне обстеження. Ретельний моніторинг показників гемостазу здійснювався як інтраопераційно, так і в післяопераційний період. Базуючись на даних коагулографічних і фармакокінетичних обстежень, нам вдалося досягнути стабільного гемостазу при раціональному використанні концентратів FVIII/FIX (середня кількість на одне операційне втручання 38 тис. МО).

З метою оцінки ефективності операційних втручань ми використовували декілька шкал та питальників, рекомендованих Всесвітньою федерацією гемофілії (WFH):

- шкала оцінки інтенсивності болю (VAS);
- оцінка активних і пасивних рухів у суглобах за допомогою гоніометра (NORKIN, 2020);
- річна частота кровотеч у суглоби (Annual joint bleeding rate – AJBR);
- питальник Hemophilia Joint Health Score (HJHS);
- ультрасонографічна шкала оцінки суглобів (Haemophilia Early Arthropathy detection with Ultrasound (HEAD-US)).

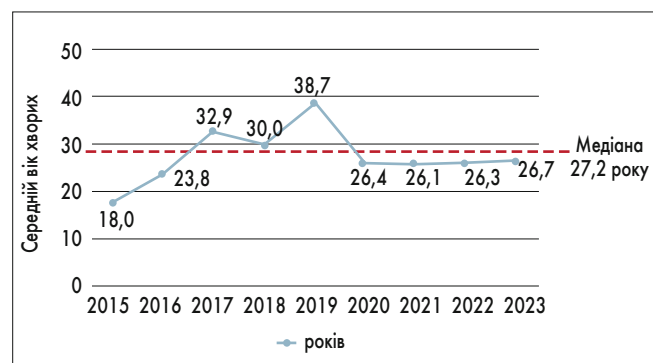


Рис. 2. Розподіл прооперованих хворих за віком

### Результати та їх обговорення

Артроскопічна синовектомія у хірургічній клініці інституту прийшла на зміну відкритій синовектомії у вересні 2015 р. Велика інвазивність, інтраопераційна крововтрата та розвиток післяопераційних контрактур зробили відкрити синовектомію досить небажаною процедурою. Відтоді виконано 87 артроскопічних втручань на різних синовіальних суглобах у пацієнтів зі спадковою коагулопатією (табл.; рис. 1). Для проведення цих малоінвазивних втручань була залучена мультифункціональна команда фахівців, які володіють великим досвідом надання хірургічної допомоги хворим на гемофілію. Всі операційні втручання виконувались під загальною анестезією та прикриттям замісної терапії FVIII/FIX. Ми проаналізували успіх артроскопічних операційних втручань при гемофілічній артропатії у 87 суглобах (колінні – 50; надп'яtkово-гомількові – 25; ліктьові – 9; плечовий суглоб – 3).

При виконанні артроскопічних операційних втручань використовували стандартні артроскопи 4,2 мм з кутом огляду 30°. Для артроскопії колінного суглоба використовували 4 стандартні порти (передньомедіальний, передньолатеральний, медіальний і латеральний супрапателлярний). Артроскопічну синовектомію виконували без джгута за допомогою шейвера та біполярного коагулятора. Малотравматична хірургічна техніка, ретельний коагуляційний гемостаз і рання реабілітація дозволили значно скоротити середню тривалість перебування у лікарні до 9,2 ліжкодня.

За даними ретроспективного аналізу, вік прооперованих хворих коливався від 14 до 56 років, а середній вік становив 27,2 року (рис. 2). Ми відмітили пряму залежність між віком пацієнта та об'ємом і ефективністю операційного втручання (рис. 3). Так, найбільший ефект від артроскопії спостерігався у молодих пацієнтів, яким була виконана ізольована синовектомія.

Хороший клінічний ефект було відзначено при проведенні синовектомії в поєднанні з дебрідментом суглоба на ранній стадії гемофілічних артропатій з незначним ураженням суглобового хряща. Однак у міру прогресування артропатії у вигляді деформуючого артрозу, склерозування синовіальної оболонки й утворення внутрішньокісткових кіст об'єм та ефект від артроскопічного втручання зменшувався. У віддаленій післяопераційний період хворі з термінальними стадіями гемофілічних артропатій відмічали зниження болю без збільшення об'єму активних рухів у суглобі та покращення якості життя.

На нашу думку, основними завданнями артроскопічних синовектомій є зменшення (відсутність) кровотеч, підтримання функції суглобів і запобігання прогресуванню гемофілічних артропатій та руйнуванню суглобового хряща. Хворі після артроскопічних хірургічних втручань потребують етапної

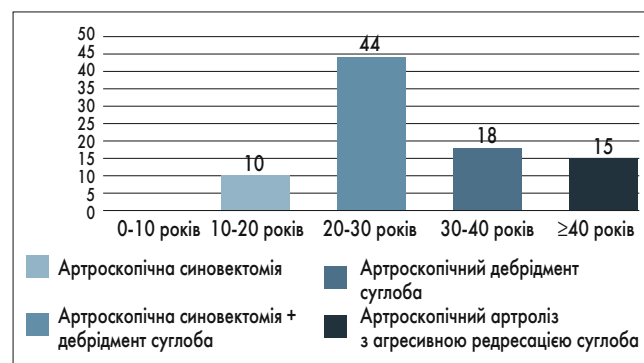


Рис. 3. Види операційних втручань залежно від віку пацієнтів

Таблиця. Розподіл хворих за типом уражених суглобів за роками

Суглоб/Рік	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Всього
Колінний	2	4	4	12	6	6	6	3	7	50
Надп'яtkово-гомільковий	-	1	5	2	11	3	2	-	1	25
Ліктьовий	-	2	-	1	1	1	2	1	1	9
Плечовий	-	1	1	-	-	1	-	-	-	3
<b>Разом</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>18</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>87</b>

(ранньої післяопераційної та віддаленої) реабілітації під прикриттям профілактичної замісної терапії з урахуванням ступеня активності й індивідуальних потреб.

Успішний результат артроскопічного втручання при гемофілічній артропатії прямо залежить від його своєчасності. Вважаємо, що синовектомію слід проводити на ранній стадії розвитку хронічного синовіїту, оскільки у молодих пацієнтів спостерігається більше покращення діапазону рухів, припинення кровотеч і запобігання прогресуванню гемофілічних артропатій.

За нашими даними, ефективність артроскопічних втручань у хворих на спадкову коагулопатію, які були прооперовані у хірургічній клініці інституту, розподілилась таким чином:

- дуже добре – 50 хворих;
- добре – 29 хворих;
- відсутність ефекту – 8 хворих.

Окрім цього, вважаємо за необхідне повідомити про наявність післяопераційних ускладнень у 4 прооперованих пацієнтів:

- рецидив гемартрозу, больового синдрому та контрактури у 2 хворих (повторне артроскопічне втручання);
- пошкодження tendo mm. extensor digiti (1 хворий, відкрита пластика сухожилля розгинача I пальця правої стопи);
- травматична післяопераційна аневризма arteria dorsalis pedis – 1 хворий (консервативне лікування).

### Висновки

Розвиток гемофілічної артропатії не є вироком для хворого на гемофілію, а радше викликом для обрання тактики подальшого лікування. Рання діагностика хронічного синовіїту та своєчасно виконана артроскопічна синовектомія – це запорука успіху для збереження здоров'я суглобів. Артроскопія є ефективним сучасним методом лікування гемофілічних артропатій та має виконуватись у спеціалізованих центрах лікарями мультифункціональної команди з клінічним досвідом лікування пацієнтів зі спадковими коагулопатіями.

### Література

1. Prasetyo M., Mongan A.E., Chozie N.A., Prihartono J., Setiawan S.I. Hemosiderin deposition evaluation in hemophilic ankle joints: association between US finding and gradient-recalled echo MR imaging sequence. *Insights Imaging*. 2021; 12: 107.
2. Wang R., Wang Z., Gu Y., Zhang J., Wang P., Tong P., Lv S. Total knee arthroplasty in patients with haemophilic arthropathy is effective and safe according to the outcomes at a mid-term follow-up. *J Orthop Traumatol*. 2022; 23: 31.
3. Gualtierotti R., Solimeno L.P., Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021; 19: 2112-2121.
4. Rodriguez-Merchan E.C. Prevention of the musculoskeletal Complications of hemophilia. *Adv Prev Med*. 2012; 2012: 201-271.
5. Brodin E., Sunnerhagen K.S., Baghaei F., Tornbom M. Persons with Haemophilia in Sweden – experiences and strategies in Everyday Life. A single centre study. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0139690.
6. Scaturro D., Vitagliani F., Tomasello S., Mangano M.S., Signa G., Letizia Mauro G. Postural Assessment Systems in the Prevention of Haemophilic Arthropathy: a narrative review. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2022; 7(3): 68.
7. Rodriguez-Merchan E.C. Surgical approaches to hemophilic arthropathy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019; 30: S11-S13.
8. Hooiveld M., Roosendaal G., Vianen M., van den Berg M., Bijlsma J., Lafeber F. Blood-induced joint damage: longterm effects in vitro and in vivo. *J Rheumatol*. 2003; 30: 339-344.
9. Roy S., Ghadially F.N. Pathology of experimental haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1966; 25: 402-415.
10. Smith M.D. The normal synovium. *Open Rheumatol J*. 2011; 5: 100-106.
11. De la Corte-Rodriguez H., Rodriguez-Merchan E.C., Alvarez-Roman M.T., Martin-Salces M., Romero-Garrido J.A., Jimenez-Yuste V. Accelerating recovery from acute hemarthrosis in patients with hemophilia: the role of joint aspiration. *Blood Coag Fibrinol*. 2019; 30: 111-119.
12. Hooiveld M.J., Roosendaal G., van den Berg H.M., Bijlsma J.W., Lafeber F.P. Haemoglobin-derived iron-dependent hydroxyl radical formation in blood-induced joint damage: an in vitro study. *Rheumatology*. 2003; 42: 784-790.
13. van Vulpen L.F.D., Thomas S., Keny S.A., Mohanty S.S. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia*. 2021; 27 (suppl. 3): 96-102. <https://doi.org/10.1111/hae.14025>.

**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
- А.П. Безносенко**, к. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини ДНП «Національний інститут раку»
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- 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., ДНП «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 ДНП «Національний інститут 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»
- Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАМН 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 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії 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 НАМН України
- В.Ф. Чехун**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАМН України
- А.А. Шудрак**, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»

**Медична газета «Здоров'я України».**

**Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»**

Засновник – **Іванченко Ігор Дмитрович**

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**  
ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.  
Передплатний індекс: 37634.

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.  
E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

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.

Редакція ..... a.khyts@health-ua.com  
Відділ маркетингу ..... chaplyzhenko@health-ua.com  
Відділ передплати та розповсюдження ..... podpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ ІНК»  
Офіс 1, вул. Зодчих, 50А, м. Київ, 03162.  
Підписано до друку березень 2024 р.  
Замовлення № 0107.  
Загальний наклад **10 200** прим.  
Юридично підтверджений наклад.

**АКТУАЛЬНО**

**ВООЗ: глобальне онкологічне навантаження до 2050 р. може зрости**

**Напередодні Всесвітнього дня боротьби проти раку Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) та її агентство з вивчення раку – Міжнародне агентство з вивчення раку (МАВР) – опублікували останні оцінки глобального тягаря раку. ВООЗ також оприлюднила результати опитування 115 країн, які показують, що більшість країн не фінансують належним чином пріоритетні послуги з лікування раку та паліативної допомоги в рамках загального охоплення послугами охорони здоров'я.**

За оцінками МАВР, заснованими на найкращих доступних даних по країнах у 2022 році, висвітлено зростання онкологічного навантаження, непропорційний вплив на недостатньо обслуговувані групи населення та нагальну необхідність вирішення проблеми онкологічної нерівності у світі.

У 2022 році було зареєстровано близько 20 мільйонів нових випадків раку та 9,7 мільйона випадків смерті. Кількість людей, які жили протягом 5 років після встановлення діагнозу раку, становила 53,5 мільйона. Приблизно 1 з 5 людей хворіє на рак протягом життя, близько 1 з 9 чоловіків та 1 з 12 жінок помирають від цієї хвороби.

Глобальне дослідження ВООЗ щодо загального охоплення послугами охорони здоров'я та боротьби з раком показує, що лише 39% країн-учасниць забезпечили основи лікування раку в рамках фінансованих базових медичних послуг для всіх громадян, тобто у пакетах медичних послуг. Лише 28% опитаних країн додатково охоплювали догляд за людьми, які потребують паліативної допомоги, зокрема зменшення вираженості болю взагалі, а не лише пов'язаного з раком.

**Три основних типи раку у 2022 році: рак легені, рак молочної залози та колоректальний рак**

Нові оцінки, доступні в Глобальній онкологічній обсерваторії МАВР, показують, що 10 типів раку у 2022 році становили близько двох третин усіх нових випадків і випадків смерті у світі. Дані охоплюють 185 країн та 36 видів раку.

Рак легені був найпоширенішим видом раку у світі з 2,5 мільйона нових випадків, що становить 12,4% від загальної кількості нових випадків. Рак молочної залози посідав друге місце (2,3 мільйона випадків, 11,6%), далі йшли колоректальний рак (1,9 мільйона випадків, 9,6%), рак передміхурової залози (1,5 мільйона випадків, 7,3%) і рак шлунка (970 тисяч випадків, 4,9%).

Рак легені був провідною причиною смерті від раку (1,8 мільйона смертей, 18,7% від загальної кількості випадків смерті від раку), далі йшли колоректальний рак (900 тисяч смертей, 9,3%), рак печінки (760 тисяч смертей, 7,8%), рак молочної залози (670 тисяч смертей, 6,9%) та рак шлунка (660 тисяч смертей, 6,8%). Повторне зростання поширеності раку легені, ймовірно, пов'язане зі збереженням вживання тютюну в Азії.

Були певні відмінності за статтю в захворюваності та смертності від загальноосвітових показників серед обох статей. Для жінок найпоширенішим типом раку та основною причиною смерті від раку був рак молочної залози, тоді як для чоловіків – рак легені. Рак молочної залози був найпоширенішим онкологічним захворюванням у жінок більшості країн (157 з 185).

Для чоловіків рак передміхурової залози та колоректальний рак були другим та третім за поширеністю видами раку, тоді як рак печінки та колоректальний рак – другою та третьою найпоширенішими причинами смерті від раку. Для жінок рак легені та колоректальний рак посідали друге та третє місце як за кількістю нових випадків, так і за кількістю смертей.

Рак шийки матки був восьмим за поширеністю видом раку у світі та дев'ятою провідною причиною смерті від раку, на нього припадало 661 044 нових випадків та 348 186 смертей. Це найпоширеніший рак у жінок у 25 країнах, багато з яких розташовані в Африці на південь від Сахари. Незважаючи на визнання різних рівнів захворюваності, рак шийки матки можна ліквідувати як проблему охорони здоров'я шляхом посилення ініціативи ВООЗ щодо ліквідації раку шийки матки.

**Вражаюча онкологічна нерівність за індексом людського розвитку**

Глобальні оцінки виявляють вражаючу нерівність в онкологічному тягарі відповідно до рівня людського розвитку. Це особливо стосується раку молочної залози. У країнах з дуже високим індексом людського розвитку (ІЛР) в 1 з 12 жінок буде діагностовано рак молочної залози протягом життя і 1 з 71 жінки помре від нього. Навпаки, у країнах з низьким ІЛР лише 1 з 27 жінок захворіє на рак молочної залози протягом життя, проте 1 з 48 жінок помре від нього.

«Жінки в країнах із нижчим рівнем людського розвитку, ймовірно, на 50% менше матимуть діагностований рак молочної залози, ніж жінки в країнах з високим рівнем людського розвитку, однак вони мають набагато вищий ризик смерті від цієї хвороби через пізню діагностику та недостатній доступ до якісного лікування», – пояснила доктор **Ізабель Сурджоматаром, заступниця керівника Відділу епідеміології за раком МАВР.**

Глобальне дослідження ВООЗ пакетів медичних послуг також виявило значні диспропорції в послугах з лікування раку у світі. Імовірність включення до пакету медичних послуг, пов'язаних із раком легені, у країні з високим рівнем доходів була у 4-7 разів більша, ніж у країні з нижчим рівнем доходів. У середньому можливість охоплення послугами променевої терапії в пакеті медичних послуг країни з високим рівнем доходів була в чотири рази вищою, ніж у країні з нижчим рівнем доходів. Найбільша різниця для будь-якої послуги стосувалася трансплантації стовбурових клітин, при цьому ймовірність її включення до пакету медичних послуг країни з високим рівнем доходів була в 12 разів вищою, ніж у країні з нижчим рівнем доходів.

«Нове глобальне дослідження ВООЗ висвітлює значні нерівності та відсутність фінансового захисту для боротьби з раком у всьому світі, коли населення, особливо в країнах з нижчим рівнем доходів, не має доступу до основ лікування раку, – вважає доктор **Бенте Міккельсен, директор Департаменту ВООЗ з профілактики неінфекційних захворювань.** – ВООЗ, зокрема через свої ініціативи з боротьби проти раку, інтенсивно працює більш ніж з 75 урядами країн з розробки, фінансування та реалізації політик сприяння боротьби проти раку для всіх. Щоб розширити цю роботу, необхідні значні інвестиції для вирішення проблеми глобальної нерівності результатів боротьби з раком».

**Прогнозоване зростання онкологічного навантаження до 2050 року**

До 2050 року прогнозується понад 35 мільйонів нових випадків раку, що на 77% більше порівняно з оціночними 20 мільйонами випадків у 2022 році. Швидке зростання глобального тягаря раку відображає як старіння та зростання населення, так і зміни у факторах ризику для людей, кілька з яких пов'язані з соціально-економічним розвитком. Тютюн, алкоголь та ожиріння є ключовими факторами, що стоять за зростанням захворюваності на рак, тоді як забруднення повітря залишається ключовим екологічним фактором.

З точки зору абсолютного тягаря очікується, що країни з дуже високим ІЛР зазнають найбільшого абсолютного зростання захворюваності з додатковими 4,8 мільйона нових випадків, прогнозованих на 2050 рік, порівняно з оцінками за 2022 рік. Однак найбільш вражаючим є пропорційне зростання захворюваності у країнах з низьким ІЛР (зростання на 142%) та середнім ІЛР (зростання на 99%). Аналогічно прогнозується, що до 2050 року смертність від раку в цих країнах майже подвоїться.

**Ці тенденції зумовлюють нагальну потребу в заходах глобальної та національної політики охорони здоров'я для зменшення тягаря раку. Це передбачає як зусилля з профілактики та раннього виявлення, так і розширення доступу до лікування, зокрема в менш розвинутих країнах.**

Оригінал документа на сайті [who.int](http://who.int).



## З М І С Т

## ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Стратегії мінімізації ризиків та керування ускладненнями при лікуванні хронічної лімфоцитарної лейкемії І.Б. Титоренко, Н.Л. Глушко .....	10-11
--	-------

Сучасні підходи до лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей і дорослих М. Адиров, Ю. Кароль, С. Клименко .....	22-23
---	-------

## ГЕМАТОЛОГІЯ

Артроскопія при гемофілічній артропатії: вирок чи виклик? А.С. Кались, Ю.Я. Серафим, І.В. Янчак .....	6-7
---	-----

## ПОДІЯ

Найголовніше на симпозиумі з раку грудної залози в Сан-Антоніо Я.В. Шпарик .....	3-5
---	-----

## ОНКОЛОГІЯ

Еметогенність режимів хіміотерапії та рекомендована профілактика Огляд рекомендацій MASCC/ESMO .....	13
---	----

Нутритивна підтримка при онкологічних захворюваннях у дорослих Стандарт медичної допомоги .....	14-16
--	-------

Едоксабан в онкологічних пацієнтів з ізольованим дистальним тромбозом глибоких вен Результати дослідження ONCO DVT .....	19
---	----

Рекомендації MASAC щодо скринінгу гепатоцелюлярного раку в осіб з гепатитами В та С .....	26
---	----

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Реабілітація онкологічних пацієнтів з мітохондріальною дисфункцією Р. Кривенна, В.С. Соловйова .....	25
---	----

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Володимир Зеленський відвідав дитяче відділення Національного інституту раку .....	17
--	----

## АКТУАЛЬНО

## Президент України підписав закон про медичний канабіс



16 лютого 2023 року Президент України Володимир Зеленський підписав Закон «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis)» № 3528-IX, який набув чинності з цієї дати та буде введений в дію через 6 місяців.

Відповідно до закону, протягом 3 місяців Кабінет Міністрів України, Міністерство охорони здоров'я та інші центральні органи виконавчої влади зобов'язані привести свої нормативно-правові акти у відповідність до нового законодавства.

Ключові моменти:

- закон дозволяє використання конопель і продуктів з них виключно в медичних цілях – для виготовлення лікарських засобів за рецептом лікаря. Це дасть змогу полегшити стан пацієнтів з низкою захворювань, зокрема з хронічним болем, епілепсією, розсіяним склерозом, онкозахворюваннями;
- закон встановлює суворі вимоги контролю за усіма етапами – від культивування медичних конопель до реалізації готових ліків. Кожна рослина та готовий препарат матимуть унікальний ідентифікатор для простежуваності та недопущення зловживань;
- дозволено імпорт насіннєвого матеріалу та готових лікарських засобів з медичного канабісу. Це дасть змогу налагодити власне виробництво в Україні та забезпечити пацієнтів ефективними й безпечними препаратами.

Прийняття Закону «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis)» відкриває нові можливості для застосування медичного канабісу в Україні.

З текстом документа можна ознайомитися на сайті [zakon.rada.gov.ua](http://zakon.rada.gov.ua).



Галицькі Експозиції®

2024

## ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

21-23 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

# «ТанMED»

**ЗА ПІДТРИМКИ:**

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

**ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:**



**Інформаційні партнери:**



**ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:**

Гал-ЕКСПО®

АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

**ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:**

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції.

**В РАМКАХ ВИСТАВКИ:**

- VII спеціалізована експозиція «Реабілітація»

**В РАМКАХ ФОРУМУ:**

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

www.galexpo.com.ua/galimed

www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

# Стратегії мінімізації ризиків та керування ускладненнями при лікуванні хронічної лімфоцитарної лейкемії

**Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) залишається актуальною проблемою сучасної онкогематології. Незважаючи на певні досягнення в терапії, ХЛЛ є невиліковним захворюванням. Стандартна хіміотерапія не забезпечує стійкої відповіді, а трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин можлива лише для окремої когорти пацієнтів. Тому пошук нових підходів до терапії ХЛЛ, зокрема таргетної, є нагальним завданням.**

**У рамках міжнародної онлайн-школи онкогематології з професором Іриною Крячок 14 вересня 2023 року відбувся вебінар на тему «Профіль безпеки та супутня терапія розвитку ускладнень при лікуванні онкогематологічних захворювань». Програма заходу включала низку доповідей провідних фахівців, у яких представлено результати досліджень і практичний досвід ведення пацієнтів з онкогематологічною патологією. Окрема увага була приділена обговоренню сучасних підходів до терапії ХЛЛ. Розглядалися такі аспекти, як оптимізація застосування схем хіміотерапії, можливості таргетної терапії при ХЛЛ.**



Про найчастіші ускладнення лікування вперше встановленої ХЛЛ розповіла Ірина Борисівна Титоренко, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ).

— Важливою складовою комплексного підходу до ведення пацієнтів з ХЛЛ, крім специфічної протипухлинної терапії, є заходи, спрямовані на збереження та покращення якості життя. З огляду на те що ХЛЛ часто супроводжується низкою симптомів та ускладнень, важливе значення має їх своєчасне виявлення й адекватна корекція. Правильне керування побічними реакціями підвищує прихильність пацієнтів до лікування та покращує його переносимість, тому супровідну терапію призначають з урахуванням наявних ускладнень ХЛЛ і загального стану пацієнта з ключовою метою покращити його самопочуття.

Серед основних проблем, асоційованих із перебігом ХЛЛ, виділяють необхідність корекції аутоімунної цитопенії, профілактику інфекційних ускладнень до початку лікування, проведення онкоскринінгу та цитогенетичного тестування перед ініціацією терапії. Щодо ускладнень, пов'язаних безпосередньо з лікуванням ХЛЛ, особливу увагу приділяють корекції побічних реакцій, профілактиці інфекцій після проведення терапії, усуненню гематологічної токсичності та ускладнень з боку серцево-судинної системи.

При розвитку імунної тромбоцитопенії (ІТП) та аутоімунної гемолітичної анемії (АІГА) у пацієнтів з ХЛЛ препаратами першої лінії є кортикостероїди (КС), на високі дози яких досягається відповідь у більшості хворих. У разі рефрактерності до КС як другу лінію терапії аутоімунних цитопеній при ХЛЛ розглядають застосування ритуксимабу, медикаментозне лікування (внутрішньовенне введення імуноглобулінів та/або імуносупресивних засобів, таких як циклоспорин А, азатиоприн, циклофосфамід у низьких дозах чи алемтузумаб), спленектомію. У пацієнтів з ІТП при неефективності КС рекомендовано використання ритуксимабу, імунодепресантів (наприклад, мікофенолату мofетилу) або аналогів тромбопоетину. У разі підозри на парвовірус В19 у пацієнтів з істинною еритроцитарною аплазією (PRCA) при ХЛЛ важливо провести відповідне обстеження, оскільки у таких випадках можна очікувати хорошу відповідь на терапію внутрішньовенним імуноглобуліном. Для лікування PRCA також застосовують КС, циклофосфамід, циклоспорин А або антимоцитарний глобулін. Однак ефективність КС при PRCA нижча, ніж при ІТП та АІГА. Рефрактерний перебіг аутоімунних цитопеній є показанням до початку специфічної терапії ХЛЛ, а у разі рефрактерної PRCA може бути розглянуто проведення аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Для підтвердження АІГА необхідно визначити рівні ретикулоцитів, гаптоглобіну, провести прямий антиглобуліновий тест (Кумбса). У разі розвитку АІГА на тлі застосування флуларабіну слід відмінити останній та надалі не використовувати. Основний метод лікування — КС, також застосовують внутрішньовенний імуноглобулін, циклоспорин, ритуксимаб. Спленектомію виконують

у випадках резистентності до лікування КС. При стероїдорезистентній чи рецидивуючій АІГА використовують інгібітори тирозинкінази Брутона (ВТКі).

ХЛЛ та її терапія асоціюються з широким спектром потенційних ускладнень, включаючи гематологічну токсичність (анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія), інфекційні ускладнення (бактерійні, вірусні, грибкові), синдром лізису пухлин (СЛП), реакцію спалаху пухлини, місцеві реакції (токсичний флебіт, екстравазація), венозний тромбоемболізм, кардіотоксичність (гіпертензія, порушення серцевого ритму тощо), кровотечі, порушення функції шлунково-кишкового тракту (нудота, діарея, блювання), біль (головний, у кістках і м'язах), гарячку, порушення загального стану (втомлюваність, слабкість).

СЛП розвивається у пацієнтів з великим об'ємом злоякісного новоутворення при швидкому підвищенні дози інгібітора BCL-2 венетоклаксу, що призводить до стрімкого зменшення пухлини та вивільнення значної кількості продуктів розпаду клітин. Для профілактики СЛП критично важливим є поступове титрування дози венетоклаксу, оцінювання та контроль факторів ризику, уникнення потенційних взаємодій лікарських препаратів, а також ретельний моніторинг клінічних і лабораторних ознак СЛП. З метою запобігання та зниження ризику розвитку СЛП рекомендовано дотримуватися такого алгоритму:

- оцінити індивідуальний ризик розвитку СЛП;
- призначити відповідну профілактичну терапію;
- оцінити початкові показники біохімічного аналізу крові, зокрема рівні електролітів, сечової кислоти, креатиніну, та провести корекцію виявлених порушень перед лікуванням;
- чітко дотримуватися рекомендованого графіка титрування дози препарату та алгоритмів модифікації дозування у разі розвитку ознак СЛП або інших небажаних явищ.

Для оцінювання ризику розвитку СЛП перед початком терапії венетоклаксом необхідно дослідити пухлинне навантаження шляхом визначення абсолютної кількості лімфоцитів та вимірювання розмірів лімфатичних вузлів. Пухлинне навантаження класифікується як низьке при абсолютній кількості лімфоцитів <25 Г/л та розмірах усіх лімфатичних вузлів <5 см, середнє — при абсолютній кількості лімфоцитів ≥25 Г/л та розмірі будь-якого лімфатичного вузла 5-10 см, високе — при абсолютній кількості лімфоцитів ≥25 Г/л та розмірі лімфатичних вузлів ≥5 см або при розмірі будь-якого лімфатичного вузла >10 см. Наступним кроком є оцінювання функції нирок шляхом визначення кліренсу креатиніну. Зниження кліренсу креатиніну <80 мл/хв є додатковим фактором ризику СЛП. Крім того, на ризик розвитку СЛП може впливати наявність таких факторів, як спленомегалія, відхилення лабораторних показників від норми, зневоднення та неможливість проведення адекватної пероральної гідратації. Слід зазначити, що ризик розвитку СЛП може знижуватися у міру зменшення пухлинного навантаження в процесі лікування венетоклаксом. Тому ризик СЛП доцільно оцінювати не лише перед початком терапії, а й у динаміці на різних етапах лікування.

Пацієнти мають бути проінформовані про необхідність дотримання питного режиму за два дні до лікування та протягом усієї фази титрування дози, особливо перед і під час першого введення дози та перед кожним

її збільшенням. Внутрішньовенна регідратація признається тоді, коли пацієнт не може вживати необхідну кількість води перорально.

Ризик серцево-судинних подій та артеріальної гіпертензії (АГ) є кумулятивним і характерним для терапії ВТКі (переважно першого покоління) з клінічними відмінностями в тяжкості та виникненні. Механізми розвитку побічних ефектів ВТКі першого покоління пов'язані з блокуванням нецільових кіназ ібрутинібом. Зокрема, фібриляція передсердь (ФП) на тлі застосування ібрутинібу виникає внаслідок інгібування фосфоінозитол-3-кінази. У разі вже наявної ФП необхідно обстежити пацієнта й отримати базову клінічну оцінку серцево-судинних чинників ризику перед терапією. При виникненні нового епізоду ФП здійснюють міждисциплінарну оцінку ризику та користі терапії. Відповідно до наявних рекомендацій, блокатори β-адренорецепторів необхідно розглянути як терапію першої лінії на противагу застосуванню інгібіторів СYP3F4 (наприклад, верапамілу і дилтіазему) або субстратів Р-глікопротеїну (наприклад, аміодарону), які можуть взаємодіяти з ВТКі. Антикоагулянтна терапія включає низькі дози апіксабану та еноксапарину.

За даними дослідження ELEVATE-RR, акалбрутиніб спричиняє на 63% нижчий ризик розвитку ФП та на 77% менший ризик гіпертензії, ніж ібрутиніб. Дані дослідження ELEVATE-TN демонструють, що застосування акалбрутинібу не підвищує частоту та вираженість несприятливих клінічних явищ порівняно з хіміоімунотерапією (ХІТ).

Геморагічні ускладнення розвиваються через пригнічення агрегації тромбоцитів шляхом впливу на глікопротеїн ІV. Застосування акалбрутинібу в лікуванні ХЛЛ асоціюється зі зниженням ризику розвитку кровотеч на 37% порівняно з іншими ВТКі. Поява синців на тлі терапії ВТКі не є предиктором підвищеного ризику кровотеч та не потребує відміни лікування. У разі планування інвазивних процедур рекомендовано припинити прийом ВТКі за 3 дні до та після незначних втручань і за 7 днів у разі більш значних процедур. При виникненні невеликих кровотеч відміна ВТКі зазвичай сприяє нормалізації гемостазу протягом 2-3 днів. У разі розвитку масивної кровотечі показана трансфузія тромбоцитів незалежно від їх початкового рівня. Важливим компонентом профілактики геморагічних ускладнень є інформування пацієнтів щодо необхідності уникнення прийому препаратів та добавок, які можуть посилювати ризик кровотеч, зокрема вітаміну Е та риб'ячого жиру.

Застосування ВТКі у лікуванні ХЛЛ асоціюється зі зростанням частоти АГ. За даними тривалих спостережень, поширеність АГ збільшується з часом терапії, сягаючи 11% після 1 року, 15% після 2 років та 20% після 3 років застосування ібрутинібу. У більшості (80%) пацієнтів на тлі терапії ВТКі відзначається підвищення артеріального тиску на 10 мм рт. ст. від початкового рівня. При цьому у понад 10% хворих спостерігається істотне зростання артеріального тиску на ≥50 мм рт. ст. З огляду на це перед ініціацією лікування ВТКі необхідно провести оптимізацію антигіпертензивної терапії з метою досягнення цільового рівня артеріального тиску. Впродовж лікування ВТКі обов'язковим є регулярний моніторинг артеріального тиску та своєчасна корекція антигіпертензивної терапії за необхідності.

Підвищена частота інфекцій при ХЛЛ зумовлена інгібуванням інтерлейкін-2-індукованої Т-клітинної кінази та функції макрофагів. У пацієнтів з ХЛЛ спостерігається підвищений ризик розвитку інфекційних ускладнень вже на тлі самого перебігу захворювання. Однак цей ризик додатково зростає після початку лікування ХЛЛ. Незважаючи на значне підвищення ймовірності виникнення інфекцій, профілактичне застосування антибіотиків у цій групі пацієнтів не рекомендоване. Для хворих, які отримують ХІТ із використанням аналогів пурину або бендамустіну, рекомендована комплексна протиінфекційна профілактика. Одним із ключових компонентів

профілактики є вакцинація проти поширених інфекцій, таких як грип, оперізувальний герпес, SARS-CoV-2 та інших, при цьому слід уникати застосування живих вакцин. У разі розвитку гіпоглобулінемії показана її корекція шляхом введення внутрішньовенного імуноглобуліну. Особливу увагу слід приділяти профілактиці та моніторингу реактивації вірусних гепатитів В і С, а також цитомегаловірусної інфекції. З цією метою рекомендоване призначення ацикловіру або його еквівалентів. Для профілактики пневмоцистної пневмонії показане використання сульфаметоксазолу/триметоприму або альтернативних препаратів.

Таким чином, комплексний підхід до протиінфекційної профілактики у пацієнтів з ХЛЛ, які отримують ХІТ, включає вакцинацію, корекцію гіпоглобулінемії, запобігання реактивації вірусних інфекцій і захист від опортуністичних патогенів, що дозволяє знизити ризик інфекційних ускладнень та покращити результати лікування.

У дослідженні ELEVATE-TN частота найпоширеніших несприятливих явищ становила  $\geq 30\%$  у всіх групах лікування. Втім у групі монотерапії акалабрутинібом відзначено найнижчий рівень нейтропенії (12,2%) порівняно з іншими групами протягом усього 5-річного періоду спостереження.

Причини розвитку артралгій на тлі терапії ібрутинібом лишаються невідомими, однак припускається роль пригнічення альтернативних молекулярних мішеней препарату (табл. 1).

Втома	Артралгії та міалгії
<ul style="list-style-type: none"> <li>Зазвичай повідомляють про втому 34%</li> <li>Слід уникати зниження дози через втому на початку курсу терапії; потрібно шукати інші потенційні причини втоми, якщо вона спостерігається пізніше під час лікування</li> <li>Необхідно розглянути перерву або зниження дози препарату при сильній втомі</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Артралгії та міалгії спостерігаються приблизно у третини пацієнтів</li> <li>Артралгії були пов'язані з 42% випадків припинення прийому ібрутинібу в реальних даних</li> <li>Виключають інші причини артралгій</li> <li>При 1-2 ступенях слід розглянути можливість спостереження та підтримуючої терапії; розглянути можливість зниження дози, коли симптоми впливають на повсякденну діяльність, зберігаючи дозу при побічних ефектах 2-3 ступеня, і повторне лікування ВТКі у нижчих дозах, якщо симптоми зникають</li> <li>Тяжкі артралгії демонструють змінну реакцію на короткий курс КС і протизапальних засобів</li> </ul>

Lipsky. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020; 1: 336.

Аутоімунна цитопенія, що виникає при ХЛЛ на тлі лікування ВТКі, зазвичай піддається корекції шляхом призначення короткого курсу КС або моноклональних анти-CD20 антитіл. Переважно це дозволяє продовжити лікування ВТКі. Шкірні побічні реакції, асоційовані з прийомом ВТКі, часто регресують на тлі застосування КС або тимчасової відміни препарату. Порушення структури волосся та нігтів можуть бути скориговані призначенням добавок біотину та застосуванням спеціальних олій для нігтів, однак ефективність цих заходів варіабельна. Головний біль, що виникає при прийомі акалабрутинібу, зазвичай минає у міру продовження терапії та добре контролюється вживанням кофеїну.

Дані дослідження ELEVATE-TN демонструють нижчу частоту відміни лікування та зниження дози акалабрутинібу внаслідок розвитку небажаних явищ порівняно з режимом обінутузумаб + хлорамбуцил. Лише у 9% пацієнтів, які отримували акалабрутиніб, терапія була припинена через побічні ефекти.

Таким чином, ХЛЛ асоціюється з розвитком низки ускладнень, які значно впливають на результати лікування. Адекватний менеджмент побічних реакцій сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до призначеної схеми терапії та покращенню якості їх життя. У цьому аспекті таргетна терапія має значні переваги над препаратами ХІТ, демонструючи нижчий профіль гематологічної токсичності та краще відновлення показників крові. Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN), ВТКі акалабрутиніб належить до пріоритетних режимів терапії ХЛЛ як ефективний і безпечний препарат, що може застосовуватись у пацієнтів з коморбідною патологією незалежно від віку, лінії терапії та наявності цитогенетичних аномалій.



**Наталія Любомирівна Глушко, кандидат медичних наук, доцент, завідувачка відділення гематології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні у доповіді «Noli posere, чи Як підібрати терапію з оптимальним профілем безпеки для лікування пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ХЛЛ» зосередила увагу на формуванні стратегій лікування ХЛЛ через призму цитогенетичних аномалій і стану здоров'я пацієнта.**

— Міжнародні клінічні рекомендації акцентують увагу на необхідності врахування при виборі першої лінії терапії у пацієнтів з ХЛЛ не лише цитогенетичних аномалій, а й переносимості лікування. Впровадження нових таргетних препаратів як другої лінії терапії дозволило розширити спектр ефективних опцій з прийнятним профілем безпеки та переносимості, особливо при врахуванні індивідуальних факторів ризику.

Вибір мети лікування ХЛЛ значною мірою визначається загальним станом пацієнта (Fitness). Хворі, які належать до категорій Unfit та Frail, фізично не здатні переносити ускладнення агресивних схем терапії. Комплексна оцінка стану пацієнта, включаючи визначення Fitness, базується на врахуванні віку, загального стану, здатності до фізичної активності, наявності супутніх захворювань за шкалою CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) та інших параметрів, зокрема функції нирок за кліренсом креатиніну. Для пацієнтів з Fit-статусом рекомендоване інтенсивне, в тому числі агресивне, лікування з метою досягнення глибокої ремісії. Критеріями Fit є оцінка за CIRS  $\leq 6$  балів, індекс 0-1 за ECOG, кліренс креатиніну  $\geq 70$  мл/хв та вік  $< 65$  років. Для хворих з Unfit-статусом пропонується менш інтенсивна терапія зі зниженою токсичністю, спрямована на контроль симптомів, тоді як для пацієнтів з Frail-статусом основним підходом є паліативна допомога.

Слід зазначити, що 89% пацієнтів з ХЛЛ мають щонайменше одне супутнє захворювання. Найпоширенішими з них є АГ (46%), ревматологічні проблеми/захворювання суглобів (45%), ураження коронарних/периферичних артерій (16%) та патологія серця — кардіоміопатії, ваді клапанів, ФП (13%). Коморбідні стани впливають на смертність, пов'язану з клінічними проявами ХЛЛ, обмежують вибір терапевтичних опцій і знижують прихильність пацієнтів до лікування. Відповідно оптимальний результат терапії ХЛЛ передбачає оцінювання коморбідності з урахуванням профілю безпеки лікування. На відміну від хіміотерапії, ефективність якої поєднується з вираженою токсичністю, таргетна терапія дозволяє досягти високої ефективності без істотного збільшення токсичності. Зокрема, в дослідженні ASCEND ВТКі другого покоління, такі як акалабрутиніб, продемонстрували сприятливий профіль переносимості при тривалому застосуванні до прогресування захворювання.

При виборі оптимальної терапії ХЛЛ критично важливим є оцінювання потенційних ризиків і побічних ефектів. Результати клінічних досліджень демонструють, що акалабрутиніб характеризується кращим профілем гематологічної та серцево-судинної токсичності порівняно з ібрутинібом (табл. 2). У дослідженні M.S. Davids та співавт. (2021) частота розвитку нейтропенії та тромбоцитопенії при застосуванні акалабрутинібу є в 5 разів нижчою.

Кардіоваскулярні побічні реакції розвиваються переважно у разі застосування такого ВТКі, як ібрутиніб. АГ на тлі терапії ВТКі необхідно коригувати за допомогою антигіпертензивних препаратів. У пацієнтів з ФП і рефрактерною до лікування АГ слід розглянути можливість переходу на альтернативну терапію. Акалабрутиніб завдяки своїй вищій селективності є ефективною опцією для пацієнтів з непереносимістю ібрутинібу. Застосування ібрутинібу вимагає обережності в осіб із серцево-судинними захворюваннями або при одночасному прийомі антикоагулянтів.

Серед препаратів таргетної терапії ХЛЛ акалабрутиніб вирізняється найкращим профілем безпеки. Венетоклак слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю, значним пухлинним навантаженням і серцево-судинною патологією, особливо при комбінації з анти-CD20 моноклональними антитілами. Загальна частота передчасної відміни венетоклаксу складає 24,7%, це переважно відбувається на початку лікування, в середньому раніше, ніж відміна через прогресування захворювання. Основними причинами передчасного припинення терапії венетоклаксом є небажані явища (53,7%), прогресування (22,2%), смерть (4,0%) та інші фактори (21,1%). Найпоширенішими побічними реакціями, що призводили до відміни венетоклаксу, були нейтропенія та тромбоцитопенія.

За даними дослідження MURANO, передчасне припинення лікування венетоклаксом підвищує ризик прогресування або смерті майже в 6 разів. Незавершена терапія асоціюється з ризиком розвитку резистентності, оскільки частково чутливі клітини отримують шанс на вдосконалення механізмів резистентності. Зменшення конкуренції за вільне мікрооточення зумовлює переваги клітинам з вищою проліферативною активністю. Крім того, передчасне припинення лікування дає пухлинним клітинам час на репарацію пошкоджень, закріплення нових мутацій та епігенетичних змін, а також встановлення нової рівноваги між організмом, пухлиною й імунною системою.

Застосування акалабрутинібу асоціюється з нижчим ризиком розвитку нейтропенії, тромбоцитопенії та інфекційних ускладнень порівняно з комбінацією венетоклаксу з обінутузумабом. У другій лінії терапії рецидивуючої/рефрактерної ХЛЛ акалабрутиніб характеризується прийнятним профілем переносимості з частотою тимчасового переривання терапії 23% та низьким рівнем передчасної відміни препарату (19%).

На початку лікування венетоклаксом потрібне титрування дози протягом 5 тижнів. Під час титрування необхідно ретельно моніторувати розвиток нейтропенії та СЛП. Клінічними проявами СЛП є нудота, блювання, задишка, порушення серцевого ритму, помутніння сечі, млявість та/або дискомфорт у суглобах. Лабораторними ознаками СЛП є гіперкаліємія, гіперурикемія, гіперфосфатемія, гіпокальціємія та підвищення рівня лактатдегідрогенази.

До факторів ризику розвитку СЛП належать лікування венетоклаксом, ХІТ, застосування леналідоміду або обінутузумабу, прогресування захворювання після терапії низькомолекулярними інгібіторами, об'ємні лімфатичні вузли, спонтанний СЛП в анамнезі, високий лімфоцитоз, попередньо підвищений рівень сечової кислоти, захворювання або пухлини нирок. Венетоклак підвищує ризик розвитку СЛП, частота якого в клінічній практиці складає 8,4% (4,2% у групі низького ризику та до 12,0% у групі високого ризику). Натомість у дослідженні ASCEND частота СЛП у групі акалабрутинібу становила лише 1%.

Група	Препарат/схема	Характерні побічні реакції	Фактори ризику
Інгібітори BCL-2 <sup>1,2</sup>	Венетоклак	Цитопенії (нейтропенія, тромбоцитопенія), інфекції, СЛП, діарея, може знадобитися модифікація дози при гематологічній токсичності 4 ступеня	Ниркова недостатність, велике пухлинне навантаження, нейтропенія, серцево-судинна патологія (при комбінації з анти-CD20 антитілами)
ВТКі <sup>2,4</sup>	Ібрутиніб	Тромбоцитопенія, нейтропенія, анемія, діарея, АГ, ФП	Гіпертензія, миготлива аритмія, прийом антикоагулянтів
	Акалабрутиніб	Анемія, нейтропенія, інфекції	Прийом антикоагулянтів
ХІТ/хіміотерапія <sup>5</sup>	Флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб, флударабін + циклофосфамід, бендамустин + ритуксимаб та інші	Анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, інфекції, цитостатичні ефекти, випадіння волосся, синці, кровотечі	Ниркова, печінкова недостатність, нейтропенія, прийом антикоагулянтів, серцево-судинна патологія (при комбінації з анти-CD20 антитілами)

<sup>1</sup>VENCLEXTA® (venetoclax tablets) [prescribing information]. North Chicago, IL: AbbVie Inc.; 2020.  
<sup>2</sup>American Cancer Society. Targeted therapy drugs for chronic lymphocytic leukemia. Accessed May 3, 2021. <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/treating/targeted-therapy.html>.  
<sup>3</sup>CAIBRUENCE® (acalabrutinib) [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019.  
<sup>4</sup>IMBRUVICA® (ibrutinib) [prescribing information]. Sunnyvale, CA: Pharmacyclics LLC; 2020.  
<sup>5</sup>American Cancer Society website. Chemotherapy side effects. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html>. Accessed April 20, 2021.

Отже, у пацієнтів з ХЛЛ часто спостерігається значна коморбідність, яка впливає на вибір тактики лікування й обмежує застосування агресивних схем ХІТ. Крім того, передчасна відміна лікування, в тому числі через розвиток небажаних явищ, може сприяти селекції агресивніших пухлинних клонів і збільшувати ймовірність формування резистентності. У цьому контексті ВТКі акалабрутиніб вирізняється сприятливим профілем переносимості у пацієнтів з ХЛЛ та асоціюється з низьким рівнем переривання терапії через небажані явища. При порівнянні з іншими ВТКі, такими як занубрутиніб та ібрутиніб, акалабрутиніб демонструє зіставну ефективність, але кращий профіль безпеки. Відповідно до сучасних стандартів лікування, зокрема рекомендацій NCCN та Європейського товариства медичної онкології, препарати таргетної терапії належать до пріоритетних опцій другої лінії лікування ХЛЛ. Зокрема, акалабрутиніб розглядається як ефективний та найбільш безпечний варіант, який можна застосовувати у разі непереносимості інших ВТКі.



# ПАЛСЕТ

(палоносетрон)

розчин для ін'єкцій по 50 мкг/мл по 5 мл розчину у флаконі



- ▶ **Одноразове в/в введення<sup>1</sup>**
- ▶ **Антиеметичний контроль до 5 діб<sup>2</sup>**

- Профілактика нудоти та блювання, індукованих вискоєметогенною та помірноюеметогенною хіміотерапією<sup>1</sup>
- Профілактика післяопераційної нудоти та блювання<sup>3</sup>

1. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПАЛСЕТ (PALSET)

2. Parathoduvil AA, Sisupalan A, Rema PL. Comparison of Antiemetic Effectiveness of Palonosetron Versus Ondansetron in Patients on Cancer Chemotherapy: A Prospective Observational Study in South Indians. J Clin Diagn Res. 2017

3. Gan, Tong J. et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. Anesthesia & Analgesia 131(2):p 411-448, August 2020.

**Скорочена інформація про лікарський засіб Палсет.** **Склад:** діюча речовина: палоносетрон гідрохлорид; 1 мл розчину містить палоносетрон гідрохлориду 56,2 мкг, що еквівалентно 50 мкг палоносетрону. **Фармакотерапевтична група.** Антиеметики та засоби проти нудоти. Антагоністи серотонінових рецепторів (5-HT<sub>3</sub>). Код АТХ А04А А05. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Палсет – селективний високоафінний антагоніст 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів. Механізм дії пов'язаний з пригніченням блювального рефлексу шляхом блокади серотонінових 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів на рівні нейронів центральної нервової системи. **Фармакокінетика.** Середнє значення періоду напіввиведення після внутрішньовенного застосування складає приблизно 40 годин. У 10 % пацієнтів середнє значення кінцевого періоду напіввиведення становить понад 100 годин. **Показання.** Профілактика гострої нудоти та блювання, якими супроводжується вискоєметогенна або помірноюеметогенна хіміотерапія в онкології. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб Палсет слід призначати тільки перед застосуванням хіміотерапії. Цей лікарський засіб повинен вводити медичний працівник в умовах належного медичного контролю. **Дозування.** Дорослі. 250 мкг палоносетрону застосовують шляхом одноразового внутрішньовенного болюсного введення протягом 30 секунд приблизно за 30 хвилин до початку хіміотерапії. Ефективність лікарського засобу Палсет щодо профілактики нудоти та блювання, спричинених вискоєметогенною хіміотерапією, можна підвищити, якщо перед хіміотерапією додатково застосовувати кортикостероїд. Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна. Діти (віком від 1 місяця до 17 років). Палоносетрон у дозі 20 мкг/кг (максимальна загальна доза не повинна перевищувати 1500 мкг) застосовується у вигляді одноразової 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії, яка розпочинається приблизно за 30 хвилин перед початком хіміотерапії. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Палсет дітям віком до 1 місяця не встановлені. Дані щодо цього відсутні. Наявні обмежені дані щодо застосування лікарського засобу для попередження нудоти та блювання у дітей віком до 2 років. Печінкова недостатність. Пацієнтам із печінковою недостатністю корекція дози не потрібна. Ниркова недостатність. Пацієнтам із нирковою недостатністю корекція дози не потрібна. Дотепер немає доступних даних щодо застосування цього лікарського засобу пацієнтам із термінальною стадією захворювання нирок, які знаходяться на гемодіалізі. Спосіб застосування. Для внутрішньовенного застосування. Діти. Лікарський засіб застосовують дітям віком від 1 місяця до 17 років. **Особливості застосування.** Оскільки палоносетрон може збільшувати час пасажу вмісту товстого кишечника, після введення лікарського засобу необхідно спостерігати за станом пацієнтів із запорами в анамнезі або з ознаками підгострої обструкції кишечника. Усі досліджувані дози палоносетрону не призводили до клінічного палоносетрону під час вагітності відсутні. Дані досліджень на тваринах не вказують на наявність прямого або непрямого шкідливого впливу цього лікарського засобу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток потомства. **Період годування груддю.** Оскільки дані щодо здатності палоносетрону проникати в грудне молоко відсутні, грудне вигодовування на період терапії цим лікарським засобом слід припинити. **Побічні реакції.** Головний біль, запор та інші. **Термін придатності.** 5 років. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не вимагається спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 5 мл розчину у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** РАФАРМ С.А. Греція. Інформація про лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Є протипоказання і побічна дія. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Повна інформація про характеристику, показання, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу ПАЛСЕТ міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням (призначенням) лікарського засобу ПАЛСЕТ необхідно ознайомитись з повною версією інструкції для медичного застосування. **Р.П. UA/19673/01/01**



# Еметогенність режимів хіміотерапії та рекомендована профілактика



## Огляд рекомендацій MASCC/ESMO

**Нудота і блювання, спричинені хіміотерапією (chemotherapy-induced nausea and vomiting – CINV), є поширеними побічними ефектами у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, що впливають і на якість життя, і на прихильність до лікування. Незважаючи на прогрес у фармакологічних дослідженнях протиблювотних препаратів, CINV залишаються одними із найпоширеніших побічних ефектів хіміотерапії (ХТ), яких найбільше побоюються пацієнти. У статті розглянуто вплив CINV, еметогенний ризик, пов'язаний з різними схемами ХТ солідних пухлин і гематологічних злоякісних новоутворень, а також рекомендації щодо антиеметичної профілактики відповідно до еметогенного ризику.**

Близько 70-80% дорослих пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримують ХТ, стикаються з CINV [1-3]. Це призводить до зниження якості життя та прихильності до лікування, оскільки без ефективної профілактики CINV у пацієнтів погіршується самопочуття, виникає психоемоційний дистрес, знижуються працездатність та когнітивні функції. Окрім того, недостатнє споживання калорій і рідини, пов'язане з CINV, також може посилити симптоми, пов'язані з онкологічним захворюванням, такі як виснаження, млявість і слабкість. За сучасними даними, без профілактичних заходів гостре блювання виникає приблизно у 57% пацієнтів, які отримують ХТ, а гостра нудота – приблизно у 80% [7].

У цій статті розглядається профілактика CINV з особливим акцентом на розумінні оціночної еметогенності (тобто відносної здатності викликати блювання) окремих препаратів і їх комбінацій, що застосовуються для ХТ солідних пухлин та злоякісних гематологічних новоутворень, а також висвітлюються сучасні рекомендації, засновані на чинних настановах Багатонаціональної асоціації підтримуючої терапії раку (MASCC)/Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо профілактики CINV за ступенем еметогенності хіміотерапевтичних агентів.

### Лікування CINV у клінічній практиці

У клінічній практиці CINV є недостатньо вивченою проблемою. Частково це пов'язано з неналежним дотриманням рекомендацій щодо призначення антиеметичних засобів [11-14]. Результати великого багаточетного спостережного дослідження (n=1089), проведеного в Європі, показали, що лише 23% пацієнтів, яким призначали помірно або високоеметогенну ХТ, отримували профілактику як гострої, так і відстроченої нудоти та блювання [12]. Ці результати узгоджуються з такими дослідженнями, в якому було проаналізовано базу даних реальних призначень у Європі, що включала відомості про 489 049 методів протипухлинного лікування, які потребують протиблювотної профілактики на основі антагоніста рецепторів нейрокініну-1 (NK1) згідно з рекомендаціями MASCC/ESMO [15].

Антагоніст NK1-рецепторів призначали менше ніж половині пацієнтів, котрі отримували ХТ на основі цисплатину або антрацикліну та циклофосфаміду (45 і 42% відповідно), і лише 19% пацієнтів, яких лікували за схемами на основі карбоплатину. Профілактику за допомогою антагоніста NK1-рецепторів та антагоніста 5-гідрокситриптамін-3 (5-HT3)-рецепторів разом з дексаметазоном у 1-й день згідно з настановами призначали лише у 18%, 24% та 7% випадків використання цих режимів ХТ відповідно. Важливо зазначити, що при дотриманні рекомендацій щодо застосування протиблювотних засобів досягається вищий рівень профілактики розвитку CINV [12, 13].

Недотримання пацієнтами протиблювотної терапії є ще однією потенційною причиною неоптимальної профілактики CINV. Наприклад, кількісне опитування європейських онкологів показало, що недотримання пацієнтами лікування призначеними протиблювотними засобами (помилки прийому або пропущені дози) є основною причиною невдач такого лікування. Це свідчить про те, що простіші та зручніші методи терапії можуть сприяти покращенню комплаєнсу пацієнтів [16].

Ще однією проблемою менеджменту пацієнтів онкологічного профілю є недооцінювання багатьма клініцистами еметогенності ХТ. У трьох рандомізованих клінічних дослідженнях лікування онкологічних захворювань (n=1090) порівнювали токсичні ефекти, про які повідомляли пацієнти та лікарі. Результати показали, що згода між пацієнтами та лікарями була низькою щодо всіх токсичних ефектів. Нудоту лікарі недооцінювали у 41% випадків, а блювання – у 47% [17]. Недооцінювання призводить до заниження абсолютного показника токсичності, що може спричинити недостатній контроль CINV.

У клінічній практиці рішення щодо оптимальної профілактики мають ґрунтуватися на двох міркуваннях: еметогенності препаратів у схемі ХТ та наявності значного ризику відстроченої нудоти і блювання. Додаткове врахування факторів ризику, пов'язаних із пацієнтом, може допомогти медичним працівникам оптимізувати призначення протиблювотних засобів особам з високим ризиком розвитку CINV. Такий підхід уможливує адаптацію відповідного режиму прийому протиблювотних

препаратів для конкретного пацієнта, якому може бути корисним тривале або короткочасне застосування протиблювотних препаратів.

### Еметогенність хіміотерапевтичних препаратів

Препарати для ХТ дуже різняться за своєю еметогенністю [21]. Їх класифікують на чотири групи: високоеметогенна ХТ (highly emetogenic chemotherapy – HEC; впливає на >90% пацієнтів), помірно еметогенна ХТ (moderately emetogenic chemotherapy – MEC; 30-90% пацієнтів), низькоеметогенна ХТ (low emetogenic chemotherapy – LEC; 10-30% пацієнтів) і мінімально еметогенна ХТ (<10% пацієнтів). Оскільки препарати HEC і MEC викликають CINV у гострій і відстроченій фазах, при обох категоріях еметогенності рекомендуються багатоцільові схеми протиблювотних засобів (табл.). Препарати LEC спричиняють тільки гострі CINV, тому перед призначенням такої ХТ рекомендується профілактика одним лікарським засобом [21, 22].

### Фактори ризику, пов'язані з пацієнтом

Хоча настанови щодо застосування протиблювотних засобів ґрунтуються на внутрішній еметогенності окремих препаратів для ХТ, також визнано важливість врахування факторів ризику, пов'язаних з пацієнтом, та попереднього досвіду використання протиблювотних засобів [24, 25].

Нещодавно у систематичному огляді літератури визначено деякі ключові фактори ризику CINV, які включають наявність в анамнезі CINV та/або нудоти чи блювання, пов'язаних із вагітністю; жіноча стать; схильність до розвитку CINV; молодший вік (<50 років); тривожність і відсутність або низький рівень вживання алкоголю в анамнезі.

Для оптимального лікування CINV дуже важливо, щоб лікарі дотримувалися доказових клінічних рекомендацій щодо застосування протиблювотних засобів, а також враховували ключові фактори ризику, пов'язані з пацієнтом [24]. Ці фактори можна виявити під час клінічного обстеження до початку ХТ, що допоможе лікарям спрогнозувати ризик розвитку CINV у пацієнта і прийняти рішення щодо профілактики протиблювотними засобами [26].

### Фармакологічне лікування для профілактики CINV

Основними класами протиблювотних препаратів, рекомендованих для профілактики CINV, є антагоністи 5-HT3- і NK1-рецепторів, кортикостероїди та оланзапін [11, 27]. Стандартне 3-денне пероральне лікування апрепітантом хоч і поступається антагоністам 5-HT3-рецепторів у запобіганні гострим CINV, але ефективніше проти відстрочених CINV [39]. Апрепітант також посилює протиблювотний ефект комбінованого лікування антагоністами 5-HT3-рецепторів і дексаметазоном [40].

При цьому саме антагоністи 5-HT3-рецепторів вважаються найефективнішими протиблювотними засобами для профілактики гострих CINV [6]. Антагоністи 5-HT3-рецепторів блокують зв'язування серотоніну з 5-HT3-рецепторами у шлунково-кишковому тракті [27]. Цей шлях насамперед асоціюється з гострим блюванням, спричиненим препаратами для ХТ. Препарати добре переносяться та не асоціюються зі значними побічними ефектами [6].

Відповідно до сучасних даних, ефективність антагоністів 5-HT3-рецепторів першого покоління (ондансетрон, гранісетрон, доласетрон і тропісетрон) є подібною, однак з вищою спорідненістю зі зв'язуванням з 5-HT3-рецепторами та значно довшим періодом напіввиведення. Антагоніст 5-HT3-рецепторів другого покоління палонсетрон є ефективнішим у запобіганні відстрочених CINV, асоційованих із режимами HEC/MEC [24]. Наразі у настановах рекомендується палонсетрон як кращий антагоніст 5-HT3-рецепторів [22, 24].

Отже, у пацієнтів з онкологічними захворюваннями нудота й блювання є двома найбільш неприємними небажаними явищами, зумовленими ХТ, при цьому сучасне лікування CINV залишається неоптимальним. Ефективна профілактика CINV вимагає розуміння еметогенного ризику режиму ХТ, а також індивідуальних факторів ризику у конкретних пацієнтів. Зокрема, використання високоселективних антагоністів 5-HT3-рецепторів, таких як палонсетрон, дозволяє ефективно контролювати симптоми CINV протягом усього періоду ризику. Дотримання сучасних доказових рекомендацій щодо призначення антиеметиків з профілактичною метою є необхідним для зниження частоти виникнення CINV, покращення якості життя онкохворих і їх прихильності до протипухлинного лікування та, в кінцевому підсумку, для покращення його результатів.

Реферативний огляд Celio L. Emetogenicity of Chemotherapy Regimens and Recommended Prophylaxis: A Review of MASCC/ESMO Guidelines. EMJ. 2022; 7(2): 60-67.

Підготувала Анна Сочнева



Категорія еметогенності (частка пацієнтів групи ризику, %)	Внутрішньовенні засоби	Пероральні засоби	Рекомендоване комбіноване застосування протиблювотних засобів			
			Антагоніст 5-HT3-рецепторів	Дексаметазон	Антагоніст NK1-рецепторів	Оланзапін
Високий ризик (>90%)	Кармустин Цисплатин Циклофосфамід ≥1500 мг/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла Дакарбазин Мехлоретамін Стрептозоцин	Гексаметилмеламін Прокарбазин	Так (1-й день)	Так (1-4-й день)	Так (1-й день для NEPA; 1-3-й день для APR)	Опціонально <sup>†</sup> (1-4-й день)
Високий ризик (>90%)	Антрациклін + циклофосфамід	–	Так (1-й день)	Так (1-й день)	–	Опціонально <sup>†</sup> (1-4-й день)
Від високого до помірного (приблизно 90%)	Карбоплатин	–	Так (1-й день)	Так (1-й день)	–	Опціонально <sup>†</sup> (1-4-й день)
Помірний ризик (30-90%)	Алемутузумаб Азацитидин Бендамустин Клофарабін Циклофосфамід <1500 мг/м <sup>2</sup> Цитарабін >1000 мг/м <sup>2</sup> Даунорубіцин Доксорубіцин Епірубіцин Ідарубіцин Іфосфамід Іринотекан Оксаліплатин Ромідепсин Темозоломід Тіотеп Трабектедин	Бозутиніб Церитиніб Кризотиніб Циклофосфамід Іматиніб Темозоломід Вінорельбін	Так (1-й день)	Так (1-й день) <sup>‡</sup>	Опціонально* (див. Високий ризик)	Опціонально* (див. Високий ризик)

NEPA – фіксована комбінація нетупітану та палонсетрону; APR – апрепітант.  
<sup>‡</sup> Дексаметазон можна призначати також у 2-й та 3-й дні пацієнтам, які отримують помірно еметогенні препарати з відомим потенціалом затримки CINV, такі як антрацикліни, циклофосфамід або оксаліплатин.  
<sup>†</sup> Лікар може додати оланзапін до протиблювотної терапії в окремих пацієнтів, коли контроль нудоти може бути проблематичним.  
\* Клініцист може додати антагоністи NK1-рецепторів до схеми протиблювотної терапії в окремих пацієнтів з додатковими факторами ризику або попереднього невдачею терапії антагоністом 5-HT3-рецепторів разом з дексаметазоном. NEPA є рекомендованим варіантом помірно еметогенної ХТ без цього обмеження.

# Нутритивна підтримка при онкологічних захворюваннях у дорослих

## Стандарт медичної допомоги

Харчування має вирішальне значення у комбінованій протипухлинній терапії. Переконливі докази вказують на те, що проблеми харчування слід враховувати в межах алгоритму лікування та діагностики ще з моменту виявлення раку та контролювати паралельно з провадженням протипухлинної терапії. Цей стандарт медичної допомоги не стосується певної специфічної нозологічної форми, а охоплює сучасні рекомендації щодо лікувального харчування пацієнтів дорослого віку з онкологічними захворюваннями.

### Загальна частина

Назва діагнозу: злоякісні новоутворення.

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: злоякісні новоутворення (C00-C96).

### Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями

**Положення стандарту медичної допомоги.** Цей стандарт призначений для лікарів-онкологів, хірургів-онкологів, анестезіологів, хіміотерапевтів, радіологів, лікарів з променевої терапії, онкогематологів, дієтологів, середнього медичного персоналу для організації надання медичної допомоги та покращення результатів лікування онкологічних хворих шляхом оптимізації їх лікувального харчування.

**Обґрунтування.** У світі і в нашій країні мальнутриція, пов'язана з онкологічним захворюванням, досі недостатньо виявляється, недооцінюється у комплексному веденні пацієнтів та неоптимально лікується. Мальнутриція є спільною ознакою у хворих на рак і виникає внаслідок як самої пухлини, так і медикаментозної та хірургічної протипухлинної терапії. Недостатність харчування негативно впливає на якість життя та переносимість лікування. Було підраховано, що близько 10-20% онкологічних пацієнтів помирають через наслідки мальнутриції, а не через саму пухлину.

### Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Наявні локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу пацієнтам з мальнутрицією при онкологічних захворюваннях.

2. Існує задокументований індивідуальний план обстеження, лікування та спостереження, узгоджений з пацієнтом, членами сім'ї/особами, які здійснюють догляд за ним.

3. Пацієнти і, за згодою, члени сім'ї/особи, які здійснюють догляд, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо стану пацієнта з мальнутрицією при онкологічних захворюваннях.

### Бажані

У закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), де надають медичну допомогу пацієнтам з мальнутрицією при онкологічних захворюваннях, розміщуються інформаційні матеріали щодо проявів, профілактики та факторів ризику.

### Розділ II. Діагностика

**Положення стандарту медичної допомоги.** Діагноз встановлюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

**Обґрунтування.** Неповноцінна дієта зумовлює хронічну недостатність харчування. Для підтримання стабільного нутритивного статусу харчування має відповідати потребам пацієнта в калоріях, що є сумою енергетичних витрат у стані спокою, фізичної активності і в незначній кількості – аліментарно-індукованого термогенезу. В онкологічних пацієнтів енергетичні витрати у стані спокою при визначенні за допомогою непрямой калориметрії (золотого стандарту) можуть бути не зміненими, підвищеними або зниженими щодо цього показника в осіб з контрольної групи без пухлин

В онкологічних пацієнтів не пригнічується синтез м'язових білків, цей процес не порушується та зберігається відповідь на надходження амінокислот із їжею, хоча і з вищою потребою в амінокислотах (білках), ніж у здорових осіб молодого віку.

### Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Для виявлення мальнутриції або ризику мальнутриції у всіх пацієнтів, які надходять на лікування до ЗОЗ, проводиться оцінка нутритивного ризику за шкалами, що наведені у таблиці 1 та рисунках 1, 2.

2. З метою виявлення ранніх стадій нутритивних порушень регулярно оцінюють надходження поживних речовин, зміни маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) починаючи

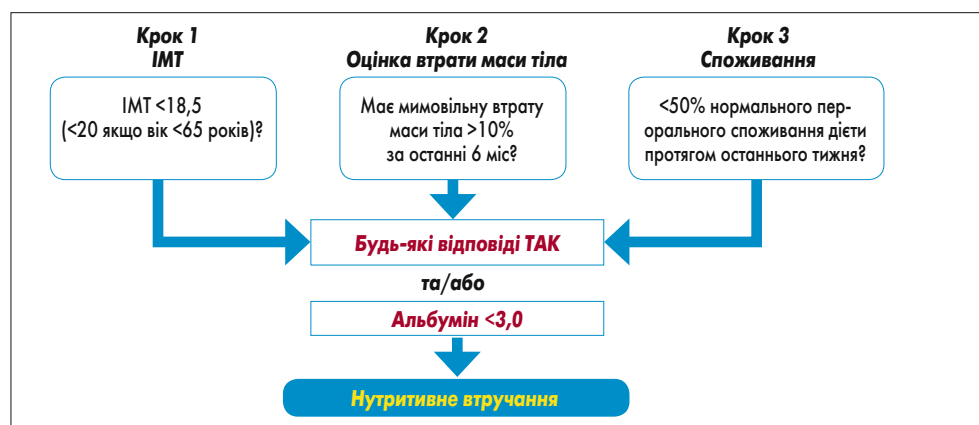


Рис. 1. Оцінка нутритивного ризику

Стосується останніх 6 міс

1. Чи є мимовільна втрата маси тіла?

Немає	0
Не впевнений	1
Так, скільки кілограмів	
1-5	1
6-10	2
11-15	3
>15	4
Не впевнений	2

Чи підозрює, що схуд (одяг вільніший)?

Наприклад, < 3/4 звичайного споживання

2. Ви погано їсте через зниження апетиту?

Ні	0
Так	1

Також можливі труднощі з жуванням або ковтанням

Загальна втрата маси тіла та за питаннями щодо апетиту

Підрахунок

Загальний підрахунок

- Оцінка 0-1 вказує на низький ризик мальнутриції.
- 2 бали свідчать про помірний ризик мальнутриції.
- Оцінка 3-5 балів вказує на високий ризик мальнутриції.

Рис. 2. Скринінг нутритивних порушень

Таблиця 1. Протокол нутритивного ризику в онкології (PRONTO)

Що?	Чому?	Як?	Відповіді та дії
1. Маса тіла	<ul style="list-style-type: none"> <li>Масу тіла слід підтримувати стабільною</li> <li>Мимовільна втрата маси тіла є маркером недоїдання, пов'язаного із захворюванням</li> <li>Мимовільна втрата маси тіла є незалежним предиктором поганого результату у хворих на рак</li> </ul>	<p><b>Запитайте пацієнта</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Чи була мимовільна втрата маси тіла (на 5-10% або більше) за останні 3-6 міс?</li> </ul> <p><b>Досліджувальні запитання</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Яка/це ваша звичайна маса тіла?</li> <li>Чи ваш одяг/персні/протези здаються вільнішими ніж зазвичай?</li> <li>Чи доводилося вам прокалювати дірки на ремені?</li> </ul>	<p>Так <b>Втручатися</b> Пацієнт може потребувати медичного втручання в харчуванні згідно з цим протоколом</p> <p>Ні <b>Спостерігати</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Попросіть пацієнта стежити за масою тіла (особливо якщо наявна її втрата)</li> <li>Надайте основні поради щодо підтримки або покращення перорального споживання їжі: достатня кількість білка, калорій, вітамінів і мінералів, про уникнення непотрібних обмежень/модних дієт</li> </ul>
2. Апетит і споживання їжі	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анорексія (зниження бажання їсти) є загальною ознакою раку та лікування раку</li> <li>Анорексія може зменшити споживання їжі</li> <li>Зменшення споживання їжі не лише через анорексію є ключовим чинником втрати маси тіла, пов'язаної з раком</li> <li>Пацієнту може знадобитися лікувальне харчування для повного покриття харчових потреб</li> </ul>	<p><b>Запитайте пацієнта</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Чи їли ви менше ніж зазвичай протягом останнього тижня або від останнього огляду/консультації?</li> </ul> <p><b>Досліджувальні запитання</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Чи є у вас якісь симптоми, які впливають на вашу здатність їсти та пити, наприклад біль у роті, нудота, блювання, зміни смаку</li> </ul>	<p>Так <b>Втручатися</b> Пацієнт може потребувати медичного втручання в харчуванні згідно з цим протоколом</p> <p>Ні <b>Спостерігати</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Попросіть пацієнта стежити за споживанням їжі (позначте, якщо споживання їжі знижене)</li> <li>Надайте основні поради щодо підтримки або покращення перорального прийому їжі: достатню кількість білка, калорій, вітамінів і мінералів, про уникнення непотрібних обмежень/модних дієт</li> </ul>
3. Міцність і рухливість	<ul style="list-style-type: none"> <li>Втрата м'язової маси/функції поширена при раку та є маркером пов'язаного із захворюванням недоїдання</li> <li>Втрата м'язової маси може призвести серед іншого до вищої токсичності хіміотерапії, погіршення комплаєнсу при онкологічному лікуванні, затримки та переривання терапії, втрати мобільності, незалежності та короткої виживаності</li> <li>Деякі протипухлинні препарати можуть погіршити втрату/функцію м'язів</li> <li>Втрата м'язів іноді може бути прихована за нормальною або надлишковою масою тіла (особливо у пацієнтів із підвищеним ІМТ)</li> </ul>	<p><b>Запитайте пацієнта</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Чи втратили ви сили, чи почуваетесь слабшими ніж зазвичай від останнього огляду/консультації?</li> </ul> <p><b>Досліджувальні запитання</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Чи помітили ви зміни у своїй здатності виконувати звичайні щоденні дії, наприклад відкривати пляшки, вставати зі стільця, підніматися сходами, піднімати важкі предмети?</li> <li>Чи відчуваєте ви втому? Ваші м'язи слабкі?</li> </ul>	<p>Так <b>Втручатися</b> Пацієнт може потребувати медичного втручання в харчуванні згідно з цим протоколом</p>



Рис. 3. Загальний підхід до лікувального харчування всіх онкологічних пацієнтів



Рис. 4. Клінічне харчування при онкологічних захворюваннях

від встановлення діагнозу онкологічного захворювання та при повторних обмеженнях залежно від стабільності клінічної ситуації відповідно до алгоритму, представленого на рисунку 3.

3. Проводиться скринінг на наявність дисфагії та її лікування, а також пацієнтів заохочують та навчають підтриманню функції ковтання під час ентерального харчування (ЕХ).

4. Здійснюють рутинний скринінг онкологічних пацієнтів на пізніх стадіях захворювання щодо споживання кількості поживних речовин, втрати маси тіла та виявлення низького ІМТ.

#### Бажані

1. Для пацієнтів з патологічними результатами скринінгу застосовується об'єктивна та кількісна оцінка надходження поживних речовин, симптомів, що впливають на стан пацієнта, пов'язаних із харчуванням, м'язової маси, фізичної працездатності та ступеня системного запалення.

2. Онкологічні пацієнти, яким проводять радикальні чи паліативні хірургічні втручання, ведуться в межах програми «Прискорена реабілітація після операції» (ERAS). Згідно з цією програмою, кожен пацієнт проходить скринінг на мальнутрицію та, якщо пацієнт перебуває в групі ризику, забезпечується додаткова нутритивна підтримка.

#### Розділ III. Лікування

**Положення стандарту медичної допомоги.** Дієтотерапію бажано розпочати тоді, коли пацієнти ще не перейшли в стан тяжкої мальнутриції. Першою формою нутритивної підтримки має бути консультування з приводу харчування, щоб полегшити контроль симптомів, і заохочення до споживання збагаченої білками та висококалорійної їжі й рідини, які добре засвоюються. Перевагу слід віддавати висококалорійній і високобілковій дієті як методу підтримки та покращення нутритивного статусу.

**Обгрунтування.** В онкологічних пацієнтів з порушенням процесів травлення або всмоктування їжі, які не здатні споживати їжу, можна стабілізувати нутритивний статус за допомогою лікувального харчування. У пацієнтів з пухлинами, які перешкоджають пероральному споживанню або пасажу їжі вздовж верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), нутритивний статус можна стабілізувати за допомогою ЕХ. У разі тяжкої кишкової недостатності внаслідок радіаційного ентериту, хронічної кишкової непрохідності, синдрому короткої петлі, канцероматозу очеревини або хілотораксу нутритивний статус можна підтримати шляхом парентерального харчування (ПХ).

У пацієнтів із резистентністю до інсуліну спостерігається порушення засвоєння й окиснення глюкози міоцитами, проте утилізація жирів залишається нормальною або підвищується, що також свідчить на користь вищого співвідношення жирів до вуглеводів. Відбувається ефективна мобілізація жирів і використання їх як джерела енергії. Порівняно зі здоровими суб'єктами, метаболічний кліренс різних ліпідних емульсій в онкологічних пацієнтів зі стабільною масою тіла підвищений, а у пацієнтів, які втрачали масу тіла, — ще вищий. Крім того, наявні додаткові переваги використання ліпідів замість глюкози при різних схемах ПХ.

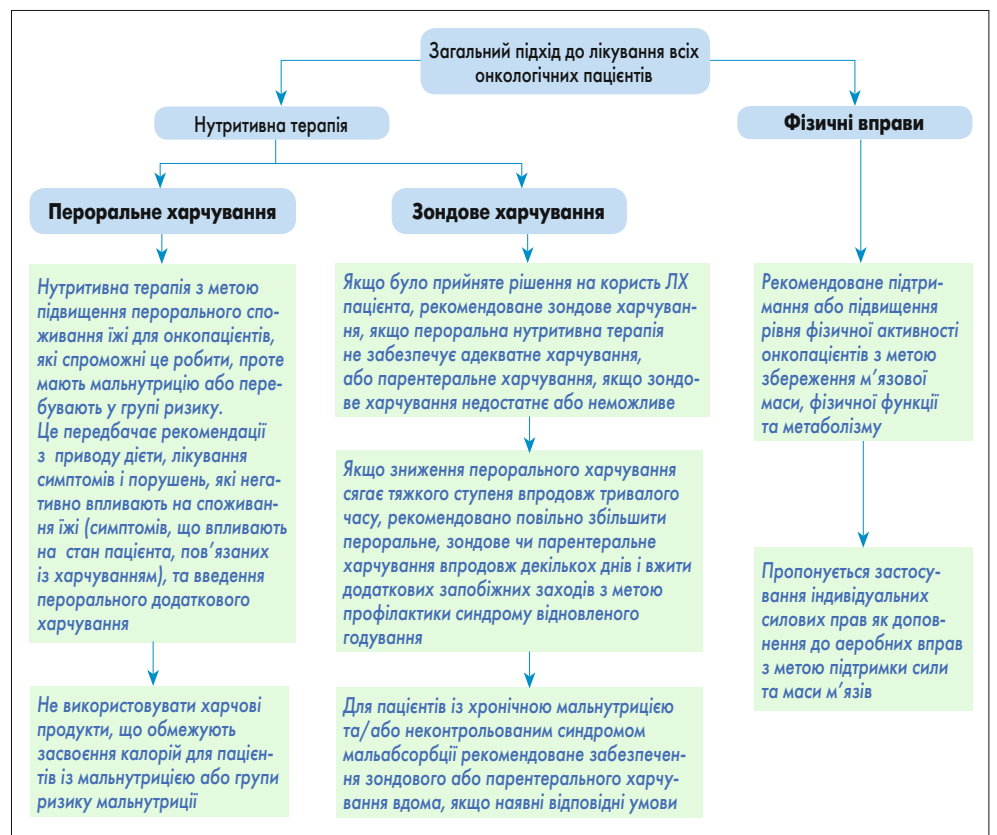


Рис. 5. Загальний підхід до лікування всіх онкологічних пацієнтів: типи ЛХ; фізичні вправи



Рис. 6. Хірургічні втручання для окремих категорій пацієнтів

#### Критерії якості медичної допомоги

##### Обов'язкові

1. Загальний підхід до лікувального харчування (ЛХ) всіх онкологічних пацієнтів: скринінг та обстеження; визначення потреби в калоріях і поживних речовинах проводять відповідно до алгоритму (рис. 3).

2. Клінічне харчування при онкологічних захворюваннях необхідно забезпечувати з урахуванням факторів, представлених на рисунку 4.

3. Загальний підхід до лікування всіх онкологічних пацієнтів: типи ЛХ; фізичні вправи проводять відповідно до алгоритму, поданого на рисунку 5.

4. Лікувальні втручання для окремих категорій пацієнтів при хірургічній операції проводять відповідно до алгоритму, представленого на рисунку 6.

5. Під час променевої терапії, особливо променевої терапії голови й шиї, грудної клітки та ШКТ, потрібно забезпечити в першу чергу споживання достатньої кількості поживних речовин, застосовуючи індивідуальне консультування з приводу харчування та/або за допомогою перорального додаткового харчування (ПДХ) з метою уникнення погіршення нутритивного статусу, підтримання засвоєння їжі й уникнення переривання променевої терапії відповідно до рекомендацій, згрупованих на рисунку 7.

6. Лікувальні втручання для окремих категорій пацієнтів, що проходять радикальну або паліативну протипухлинну медикаментозну терапію та/або високодозову хімотерапію та трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), проводять за алгоритмом, представленим на рисунку 8.

7. Загальні енергетичні витрати в онкологічних пацієнтів, якщо тільки вони не обраховуються в індивідуальному порядку, мають бути подібними до аналогічних у здорових осіб та становити від 25 до 30 ккал/кг на добу.

8. Споживання білків має становити понад 1 г/кг на добу та, якщо можливо, до 1,5 г/кг на добу.

9. ЕХ за допомогою назогастрального або черезшкірного зонда (наприклад, черезшкірні ендоскопічні гастростоми) проводиться при тяжкому мукозиті, індукованому променевою терапією, або при обструктивних пухлинах голови та шиї чи грудної клітки.

10. Надання нутритивної підтримки онкологічному хворому проводять відповідно до таблиці 2.

11. ЛХ в онкологічних пацієнтів здійснюють за схемою, поданою на рисунку 9.

##### Бажані

1. Рекомендоване додаткове застосування ПДХ в тих випадках, коли висококалорійна дієта неефективна при досягненні цілей, пов'язаних із харчуванням. ЛХ показано, якщо

Продовження на стор. 16.

# Нутритивна підтримка при онкологічних захворюваннях у дорослих

## Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 14.



Рис. 7. Лікувальні інтервенції для пацієнтів при променевої терапії

Назва етапу	Тривалість етапу	Завдання ЛХ	Тип ЛХ
Етап попередньої діагностики (до дати встановлення діагнозу)	2-4 тижні	ЛХ, призначене лікарем-діагностом	Пероральне
Етап неоад'ювантної терапії або етап передопераційної підготовки	3-6 міс 10-14 днів	Раннє пререабілітаційне ЛХ Передопераційне ЛХ	Пероральне або зондове
Етап ад'ювантної терапії або етап післяопераційний	6-12 міс 1-12 міс	Тривале ЛХ на етапі ад'ювантної терапії Тривале ЛХ на етапі реабілітації	Пероральне або зондове



Рис. 8. Лікувальне харчування та фізичні вправи при радикальній або паліативній протипухлинній медикаментозній терапії, високодозовій хіміотерапії та ТГСК

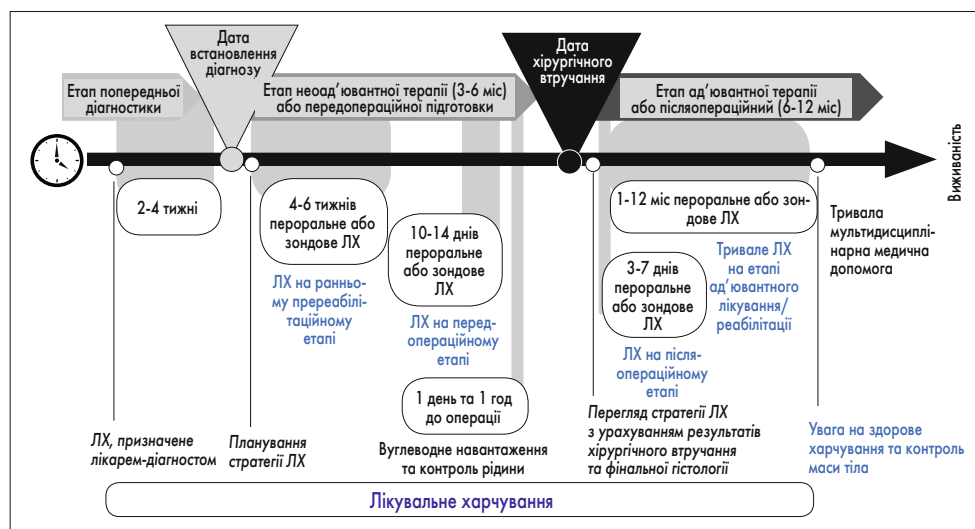


Рис. 9. Лікувальне харчування онкологічного хворого

пацієнти не можуть харчуватися належним чином (наприклад, менше 50% від потреби протягом більше одного тижня або лише 50-75% від потреби протягом більше двох тижнів). Якщо було прийняте рішення на користь додаткового харчування пацієнта, рекомендуємо застосовувати ЕХ, якщо дієтотерапія (консультування, ПДХ) не забезпечує належне пероральне харчування, або ПХ, якщо ЕХ недостатньо або воно неможливе.

2. Проводиться додаткове застосування вітамінів і мінералів у кількостях, що приблизно відповідають рекомендованій добовій фізіологічній потребі, не рекомендується введення високих доз мікронутрієнтів за відсутності підтвердженого специфічного дефіциту.

3. Для онкологічних пацієнтів, які втрачають масу тіла та мають резистентність до інсуліну, рекомендується збільшити співвідношення калорій, отриманих із жирів, до калорій, отриманих із вуглеводів. Це необхідно для підвищення енергетичної цінності харчування й обмеження глікемічного навантаження.

4. Призначаються нутритивні інтервенції з метою підвищення перорального споживання їжі для онкологічних пацієнтів, які здатні споживати їжу, проте мають ознаки мальнутриції або перебувають у групі ризику.

5. Підтримання або підвищення рівня фізичної активності в онкологічних пацієнтів з метою збереження м'язової маси, фізичної функції та метаболізму. Застосування індивідуальних силових вправ як доповнення до аеробних вправ з метою підтримання сили та маси м'язів.

6. Застосування кортикостероїдів упродовж обмеженого часу (1-3 тижні) для підвищення апетиту в онкологічних пацієнтів зі втратою апетиту на пізніх стадіях захворювання, проте потрібно зважати на побічні ефекти (атрофія м'язів, резистентність до інсуліну, інфекції).

7. Застосування прогестинів з метою підвищення апетиту в онкологічних пацієнтів із втратою апетиту на пізніх стадіях захворювання, однак необхідно пам'ятати про потенційні серйозні побічні ефекти (тромбоемболія).

8. Додаткове застосування довголанцюгових омега-3 жирних кислот або риб'ячого жиру у пацієнтів на пізніх стадіях онкологічного захворювання, які отримують хіміотерапію та перебувають у групі ризику втрати маси тіла чи страждають від недостатності харчування, з метою стабілізації або покращення апетиту, засвоєння їжі, безжирової маси тіла та загальної маси тіла.

9. У пацієнтів зі скаргами на відчуття швидкого насичення після діагностики й лікування запорів слід розглянути необхідність застосування прокінетиків, при цьому потрібно пам'ятати про потенційні побічні ефекти метоклопраміду на центральну нервову систему, а домперидону – на серцевий ритм.

10. Якщо пероральне харчування впродовж тривалого періоду було зниженим, проводиться повільне збільшення (пероральне, ентеральне чи парентеральне) харчування впродовж декількох днів і вживаються додаткові запобіжні заходи з метою профілактики синдрому відновленого годування.

### Розділ IV. Подальше спостереження за пацієнтами

**Положення стандарту медичної допомоги.** Для пацієнтів з групи помірного чи тяжкого нутритивного ризику (особливо ті, хто перенесли оперативне втручання з приводу

злоякісних пухлин верхніх відділів ШКТ) слід розглянути можливість рутинної післяопераційної нутритивної підтримки (де можливо – пероральним або ентеральним шляхом). Потрібно зважити щодо подовження такої підтримки, коли пацієнт виписується за місцем проживання. Надати рекомендації пацієнтам щодо фізичної активності. Фізична активність – це ефективна стратегія покращення аеробної здатності, фізичної форми та функціонального статусу.

**Обґрунтування.** Деякі онкологічні пацієнти продовжують жити виключно на ПХ впродовж багатьох місяців і років, тобто такий часовий проміжок, протягом якого будь-яка особа без їжі за інших умов загинула б від голодного виснаження. Перш ніж розпочати програму тренінгів з домашнього ПХ, важливо оцінити когнітивні та фізичні можливості пацієнта.

### Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові

1. Для пацієнтів із хронічною недостатністю надходження поживних речовин та/або неконтрольованим синдромом мальабсорбції проводиться забезпечення ЕХ або ПХ вдома за наявності відповідних умов.

2. Для онкологічних пацієнтів з групи ризику мальнутриції, яким провели хірургічне втручання або в яких вже є мальнутриція, рекомендуємо належну нутритивну підтримку як під час госпіталізації, так і після виписування зі стаціонару.

3. Для онкологічних пацієнтів, які перенесли хірургічну резекцію верхніх відділів ШКТ з приводу злоякісних пухлин, в межах традиційної періопераційної допомоги рекомендуємо пероральне/ентеральне імунне харчування (аргінін, омега-3 жирні кислоти, нуклеотиди).

4. Необхідно підтримувати нормальну масу тіла (ІМТ 18,5-25 кг/м<sup>2</sup>) та дотримуватися здорового способу життя, що передбачає фізичну активність і дієту на основі овочів, фруктів та цільнозернових продуктів із низьким вмістом насичених жирів, червоного м'яса й алкоголю.

### Індикатори якості медичної допомоги

Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря клінічного маршруту пацієнта з мальнутрицією при онкологічних захворюваннях.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Нутритивна підтримка при онкологічних захворюваннях».

Дані подаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу, лікарями-онкологами, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 142 від 26.01.2024 р.

Дата оновлення стандартів – 2029 рік.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску «Медичної газети «Здоров'я України». Повний текст за посиланням: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/01/smd\\_142\\_26012024.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/01/smd_142_26012024.pdf).



# Володимир Зеленський відвідав дитяче відділення Національного інституту раку



**Напередодні Всесвітнього дня боротьби проти раку Президент України Володимир Зеленський відвідав дитяче відділення Національного інституту раку (НІР) у Києві.**



Метою візиту було ознайомлення з роботою відділення, де здійснюють високоспеціалізоване лікування онкологічних захворювань у дітей віком до 18 років. Щорічно там отримують допомогу близько 150 дітей з усіх регіонів України з майже всіма видами злоякісних новоутворень.

Під час візиту Президент поспілкувався з маленькими пацієнтами та їхніми батьками, серед яких були родини з прифронтових територій, про перебіг лікування. В. Зеленський побажав швидкого одужання та вручив дітям подарунки на знак підтримки.

Очільник держави також подякував лікарям за самовіддану допомогу пацієнтам у подоланні недуги та оглянув відділення променевої діагностики, оснащене сучасним обладнанням для комп'ютерної, магнітно-резонансної томографії тощо. Крім того, В. Зеленський обговорив з керівництвом НІР перспективи розвитку закладу та наявні проблемні питання.

За матеріалами unci.org.ua



## Анкета читача



Здоров'я України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

**Для нас важливо знати  
вашу думку!**

Анкету також  
можна заповнити тут:



Заповніть анкету  
та надішліть за адресою:

**ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я  
України. Медичні видання»,  
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 контактний: .....

E-mail: .....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. 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 \_\_\_\_\_

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?

.....



# ЕДОКСАКОРД

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

30 та 60 мг



## ВІЛЬНИЙ РУХ

### "рідини життя"



- Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП)
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), і профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих.



# Едоксабан в онкологічних пацієнтів з ізольованим дистальним тромбозом глибоких вен

## Результати дослідження ONCO DVT

**Тромбоз глибоких вен (ТГВ) є однією з найпоширеніших причин смерті й інвалідизації пацієнтів з онкологічними захворюваннями. За різними даними, ТГВ виявляють у 4–20% хворих на рак. При цьому ізольований дистальний ТГВ становить половину всіх випадків венозних тромбоемболій (ВТЕ) у цих пацієнтів. На сьогодні оптимальна тактика ведення хворих на рак з ізольованим дистальним ТГВ, зокрема тривалість антикоагулянтної терапії, залишається не визначеною. Раніше таких пацієнтів часто виключали з клінічних досліджень. Для вивчення цієї проблеми проведено дослідження ONCO DVT, метою якого було порівняння ефективності різної тривалості антикоагулянтної терапії у пацієнтів з раком та ізольованим дистальним ТГВ.**

ВТЕ характеризується тривалим ризиком рецидиву. Профілактика рецидиву за допомогою антикоагулянтної терапії має важливе значення для пацієнтів цього профілю [1]. Ізольований дистальний ТГВ є поширеним проявом ТГВ і за сучасними даними становить близько половини всіх діагнозів ТГВ [2]. Чинні міжнародні настанови слабо рекомендують антикоагулянтну терапію пацієнтам з тяжкими симптомами або з факторами ризику прогресування тромбозу, включаючи рак, а також терапію довше 3 місяців для пацієнтів з ізольованим дистальним ТГВ при активному раку [3, 4].

Онкологічне захворювання є сильним фактором ризику розвитку ВТЕ [5]. Останнім часом у діагностиці та лікуванні онкологічної патології відбувається значний прогрес, що відобразилося на тривалості життя пацієнтів онкологічного профілю. Отже, ВТЕ під час менеджменту онкологічних пацієнтів стає більш клінічно значущою з погляду кардіо-онкології [6].

Незважаючи на відносно високу частоту ізольованого дистального ТГВ у пацієнтів з онкологічними захворюваннями [8–10], з попередніх клінічних досліджень із оцінювання ізольованого дистального ТГВ виключали онкологічних хворих [11–13], що призвело до невизначеності оптимальних стратегій ведення, включаючи тривалість антикоагулянтної терапії та підтипи дистального ТГВ [14]. Однак у попередньому обсерваційному дослідженні показано, що онкологічні пацієнти з ізольованим дистальним ТГВ зазвичай отримували антикоагулянтну терапію обмеженої тривалості та мали відносно високий ризик рецидиву ВТЕ після її припинення [15]. Це свідчить, що такі пацієнти можуть отримати користь від тривалої антикоагулянтної терапії. Оскільки рандомізовані клінічні дослідження з цього питання відсутні, проведено дослідження ONCO DVT, метою якого було порівняти лікування різної тривалості

пероральним інгібітором фактора Ха едоксабаном ізольованого дистального ТГВ у пацієнтів онкологічного профілю.

### Метою

Дослідження ONCO DVT ініційовано дослідниками як рандомізоване відкрите багаточентрове сліпе клінічне дослідження у 60 установах Японії. У ньому порівнювали 12-місячне та 3-місячне лікування едоксабаном онкологічних пацієнтів з ізольованим дистальним ТГВ [16]. До дослідження були включені дорослі пацієнти з активним раком, у яких вперше діагностовано ізольований дистальний ТГВ, підтверджений за допомогою ультразвукового дослідження.

Активний рак визначався як рак, що відповідає одному з таких критеріїв: вперше діагностований рак протягом 6 місяців після рандомізації; рак, лікування (хірургічне втручання, хімотерапія, променева терапія тощо) якого проведене протягом 6 місяців після рандомізації; лікування раку (хірургічне втручання, хімотерапія, променева терапія тощо) під час дослідження; рецидив, місцева інвазія або віддалена метастази; відсутність повної ремісії при злоякісних новоутвореннях кровоотворної системи [16].

Основними критеріями виключення були отримання антикоагулянтної терапії на момент встановлення діагнозу, наявність протипоказань до застосування едоксабану, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) та прогнозована тривалість життя за оцінками лікарів  $\leq 3$  місяців.

### Рандомізація та лікування

Пацієнти, які відповідали критеріям участі, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до груп 12-місячного лікування едоксабаном або 3-місячного лікування едоксабаном. Едоксабан призначали перорально у фіксованій дозі 60 мг 1 раз на добу, а також у нижчій дозі (30 мг 1 раз на добу) пацієнтам

з кліренсом креатиніну від 30 до 50 мл/хв, або масою тіла  $\leq 60$  кг, або тим, хто отримував супутнє лікування потужними інгібіторами Р-глікопротеїнів.

Обов'язкові контрольні візити були заплановані через 3 та 12 місяців із додатковими оцінками для рутинної клінічної допомоги у разі необхідності. Під час візиту через 3 місяці після встановлення діагнозу (між 61-м і 119-м днем) у групі 3-місячного лікування едоксабаном прийом цього препарату було припинено, тоді як у групі 12-місячного лікування едоксабаном – продовжено. Протягом періоду подальшого спостереження оцінювали антикоагулянтний статус, включаючи припинення та початок лікування едоксабаном. Тривала відміна едоксабану визначалася як відміна едоксабану відповідно до протоколу дослідження або тривалістю понад 14 днів з будь-якої причини.

### Первинні та вторинні кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою була обрана симптоматична рецидивуюча ВТЕ або смерть від ВТЕ через 12 місяців. Симптоматична рецидивуюча ВТЕ визначалася як поява чи погіршення симптомів ТЕЛА або ТГВ, а також нові тромби, виявлені при візуалізаційних дослідженнях, чи тромби, стан яких з часом погіршився порівняно з останнім отриманим результатом. Смерть, пов'язана з ВТЕ, була діагностована на розтині, настала після клінічно тяжкої ТЕЛА або не була пов'язана з іншими причинами, крім ТЕЛА.

Основною вторинною кінцевою точкою була визнана велика кровотеча через 12 місяців. Велика кровотеча визначалася відповідно до критеріїв Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (ISTH), які включали фатальну кровотечу, симптоматичну кровотечу в критичній ділянці або органі та кровотечу, що спричинила зниження рівня гемоглобіну щонайменше на 2 г/дл чи призвела до переливання щонайменше 2 одиниць цільної крові або еритроцитарної маси [17].

Іншими вторинними кінцевими точками були симптоматичні рецидиви ВТЕ, випадки смерті, пов'язані з ВТЕ, нові або погіршені результати щодо оцінки тромбів на будь-яких візуалізаційних дослідженнях без будь-яких симптомів під час спостереження, усі клінічно значущі кровотечі та випадки смерті від усіх причин через 12 місяців.

### Результати

З 1 квітня 2019 по 30 червня 2022 року загалом було виконано скринінг та включено у дослідження 601 пацієнта. Середній вік учасників дослідження становив 70,8 року, 28% пацієнтів були чоловіками, а 20% мали симптоми ТГВ на початку дослідження. Найпоширенішим типом раку був гінекологічний рак (28%), за ним – рак легені (11%) і товстої кишки (10%).

### Лікування едоксабаном

Медіана тривалості прийому едоксабану становила 92 (74–104) дні у групі 3-місячного лікування та 365 (131–365) днів у групі 12-місячного лікування едоксабаном. Кумулятивна 120-денна частота випадків тривалого припинення прийому едоксабану становила 20,6% у групі 12-місячного лікування едоксабаном та 86,3% – 3-місячного (рис. 1). Із 305 пацієнтів у групі 3-місячного лікування едоксабаном 46 (15%) передчасно припинили прийом препарату протягом 60 днів і 49 (16%) продовжили прийом едоксабану понад 120 днів. Найпоширенішими причинами тривалої відміни едоксабану в групі 12-місячного лікування були кровотечі (26%) та прогресування

раку (25%), тоді як у групі 3-місячного лікування едоксабаном відміна препарату була пов'язана з порушенням протоколу (78%).

### Первинна кінцева точка

Первинна кінцева точка (симптоматична рецидивуюча ВТЕ або пов'язана з ВТЕ смерть) зафіксована у 3 (1,0%) із 296 пацієнтів у групі 12-місячного лікування едоксабаном і 22 (7,2%) із 305 пацієнтів у групі 3-місячного лікування едоксабаном (відношення шансів – ВШ – 0,13; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,03–0,44; табл.). Випадків смерті, пов'язаної з ВТЕ, в обох групах не було. Симптоматична рецидивуюча ВТЕ складалася з 3 епізодів ТЕЛА, включаючи 2 епізоди ТЕЛА з гіпоксією, і 22 – ТГВ, включаючи 7 проксимальних ТГВ і 14 ізольованих дистальних ТГВ. Із 22 пацієнтів з симптоматичною рецидивуючою ВТЕ у групі 3-місячного лікування едоксабаном у 13 (59%) розвинувся рецидив у вигляді ізольованого дистального ТГВ. Час до настання первинної кінцевої точки показано на рисунку 2.

### Вторинні кінцеві точки

Основна вторинна кінцева точка – велика кровотеча – виникла у 28 (9,5%) із 296 пацієнтів у групі 12-місячного лікування едоксабаном та 22 (7,2%) із 305 пацієнтів у групі 3-місячного лікування едоксабаном (відношення ризиків – ВР – 1,34; 95% ДІ 0,75–2,41; табл.). Найчастішою локалізацією великих кровотеч був нижній відділ шлунково-кишкового тракту (48%); переважна більшість (78%) великих кровотеч належала до 2 ступеня тяжкості.

Частота досягнення інших вторинних кінцевих точок в обох групах наведена в таблиці. Нові або погіршені результати візуалізаційних досліджень щодо оцінки тромбів без будь-яких симптомів під час спостереження виявлено у 23 (7,8%) пацієнтів у групі 12-місячного застосування едоксабану та 46 (15%) у групі 3-місячного застосування едоксабану (ВР 0,47; 95% ДІ 0,28–0,80). Усі клінічно значущі кровотечі виникли у 53 (18%) пацієнтів групи 12-місячного лікування едоксабаном та 41 (13%) групи 3-місячного лікування едоксабаном (ВР 1,40; 95% ДІ 0,90–2,19).

Смерть від усіх зазначених вище причин зафіксована у 66 (22%) пацієнтів у групі 12-місячного лікування едоксабаном і 77 (25%) у групі 3-місячного лікування едоксабаном (ВР 0,85; 95% ДІ 0,58–1,24). Пацієнти з симптоматичною рецидивуючою ВТЕ протягом періоду спостереження мали вищий рівень смертності від усіх причин, ніж пацієнти без неї (з симптоматичною рецидивуючою ВТЕ 32% і без симптоматичної рецидивуючої ВТЕ 23%).

### Висновки

У дослідженні ONCO DVT, в якому брали участь пацієнти з ізольованим дистальним ТГВ на тлі активного онкологічного процесу, 12-місячне лікування едоксабаном було ефективнішим порівняно з 3-місячним лікуванням едоксабаном щодо комбінованої кінцевої точки симптоматичної рецидивуючої ВТЕ або смерті, пов'язаної з ВТЕ.

Таким чином, результати цього дослідження свідчать, що у пацієнтів з раком та ізольованим дистальним ТГВ триваліша (12-місячна порівняно з 3-місячною) антикоагулянтна терапія едоксабаном асоціюється зі зниженням ризику симптоматичного рецидиву ВТЕ без істотного підвищення ризику виникнення великих кровотеч.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд Yamashita Y. et al. Edoxaban for 12 Months Versus 3 Months in Patients With Cancer With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis (ONCO DVT Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023 Nov 21; 148(21): 1665–1676. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066360.

Підготувала Анна Сочнева

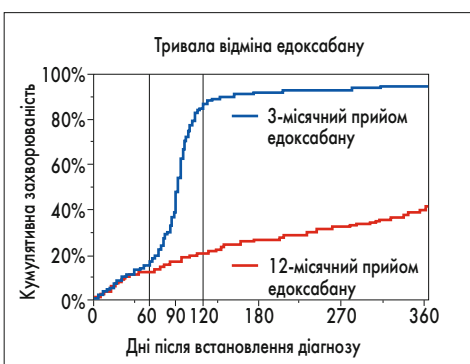


Рис. 1. Криві Каплана – Меєра для тривалої відміни едоксабану

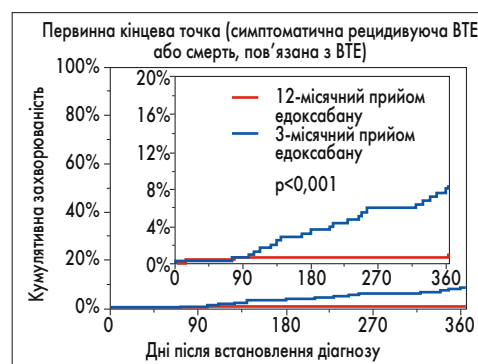


Рис. 2. Криві Каплана – Меєра для первинної кінцевої точки

Таблиця. Клінічні результати через 12 місяців

Категорія	12-місячний прийом едоксабану (n=296)	3-місячний прийом едоксабану (n=305)	ВШ (95%)
<b>Первинна кінцева точка</b>			
Симптоматична рецидивуюча ВТЕ або смерть, пов'язана з ВТЕ, кількість випадків (%)	3 (1,0)	22 (7,2)	0,13 (0,03-0,44)
<b>Основна вторинна кінцева точка</b>			
Значні кровотечі, кількість випадків (%)	28 (9,5)	22 (7,2)	1,34 (0,75-2,41)
<b>Інші вторинні кінцеві точки</b>			
Симптоматичні рецидиви ВТЕ, кількість випадків (%)	3 (1,0)	22 (7,2)	0,13 (0,03-0,44)
Пов'язані з ВТЕ випадки смерті, кількість (%)	0 (0)	0 (0)	–
Нові або погіршені зображення тромбу на будь-яких візуалізаційних тестах під час спостереження без жодних симптомів, кількість (%)	23 (7,8)	46 (15,0)	0,47 (0,28-0,80)
Всі клінічно значущі кровотечі, кількість епізодів (%)	53 (18)	41 (13)	1,40 (0,90-2,19)
Клінічно значущі незначні кровотечі, кількість епізодів (%)	28 (9,5)	22 (7,2)	1,34 (0,75-2,41)
Смерть від усіх причин, кількість випадків (%)	66 (22)	77 (25)	0,85 (0,58-1,24)

# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



## Глобальні тенденції захворюваності, смертності, тягаря та факторів ризику раку на ранній стадії з 1990 по 2019 рік: аналіз даних з Global Burden of Disease Study 2023

Рак є однією з провідних причин захворюваності та смертності у всьому світі. Однак епідеміологічні тенденції раку серед молодих людей залишаються недостатньо вивченими. Метою цього дослідження було оцінити глобальні тенденції захворюваності, смертності, тягаря та факторів ризику розвитку раку на ранній стадії серед людей молодших 50 років з 1990 по 2019 рік.

**Методи.** Дослідники проаналізували дані з Global Burden of Disease Study для оцінювання захворюваності, смертності та втрачених років здорового життя (DALY) від 29 видів раку серед осіб молодших 50 років у 204 країнах та регіонах із 1990 по 2019 рік.

**Результати.** Аналіз показав, що з 1990 по 2019 рік серед людей молодших 50 років захворюваність на рак у світі зросла на 79,1%. Кількість смертей, пов'язаних з онкологічними захворюваннями, у цій когорті збільшилася на 27,7%.

За 30 років серед осіб молодших 50 років зафіксовано найшвидше зростання захворюваності на рак носоглотки та передміхурової залози. Найбільш виражене підвищення смертності та втрати здорових років життя (DALY) виявилось пов'язаним з колоректальним раком, раком молочної залози, трахеї, бронха, легені та шлунка.

Найвищий коефіцієнт захворюваності на рак серед людей молодого віку у 2019 році виявлено в країнах Північної Америки з високим рівнем доходів (273,2 на 100 тис. осіб), найнижчий – у країнах Африки на південь від Сахари (37,4 на 100 тис. осіб). У Росії коефіцієнт захворюваності на рак у людей молодших 50 років перебуває в проміжку від 90 до 120 на 100 тис. осіб.

Найвищий коефіцієнт смертності від раку у молодих людей виявлено в Океанії (38,1 на 100 тис. осіб), Східній Європі, включаючи Росію (33,7), та Центральній Азії (31,8). Найнижча смертність від раку серед осіб молодого віку зафіксована в Азійсько-Тихоокеанському регіоні (16,3 на 100 тис. осіб).

Найбільш виражене зростання захворюваності за 30 років виявлено в Об'єднаних Арабських Еміратах (на 1127,6%), Катарі (на 1089,5%) та Саудівській Аравії. У Литві, Грузії та Латвії захворюваність на рак у людей молодших 50 років знизилася в середньому на 30%. Смертність найбільше зросла в ОАЕ. Найбільш виражене зниження смертності відзначено в Латвії. У Росії також спостерігається тенденція до зниження захворюваності та смертності від раку в осіб молодого віку.

**Висновки.** Результати дослідження свідчать про значне зростання захворюваності та смертності від раку серед людей молодого віку за останні 30 років. Ці дані підкреслюють необхідність розроблення ефективних стратегій профілактики та ранньої діагностики раку в осіб молодого віку. Необхідні подальші дослідження для виявлення факторів ризику та механізмів, що лежать в основі підвищення захворюваності на рак у цій віковій групі.

Zhao J., Xu L., Sun J. et al. Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019. *BMJ Oncology*. 2023; 2: e000049. DOI: 10.1136/bmjonc-2023-000049

## Зв'язок між раком молочної залози в анамнезі та зниженням смертності від раку щитоподібної залози: популяційне дослідження

Рак щитоподібної залози та рак молочної залози є одними з найпоширеніших онкологічних захворювань у жінок. Активно обговорюється, що між цими двома типами раку може існувати певний взаємозв'язок. Метою цього дослідження було вивчення зв'язку між наявністю в анамнезі раку молочної залози та прогнозом при раку щитоподібної залози.

**Методи.** Дослідження проводилося в Китаї. Його учасниками стали пацієнти з папілярним або фолікулярним раком щитоподібної залози. Прогноз вивчався залежно від наявності в анамнезі раку молочної залози з використанням методики propensity score matching для зменшення впливу потенційних змішувачих факторів.

**Результати.** У дослідженні були проаналізовані дані 5598 пацієнтів з папілярним та 604 пацієнтів з фолікулярним раком щитоподібної залози. Наявність в анамнезі раку молочної залози асоціювалася з меншою

поширеністю віддалених метастазів як при папілярному (2,4 проти 3,0%), так і при фолікулярному (6,1 проти 9,1%) раку щитоподібної залози ( $p < 0,05$ ).

Крім цього, рак молочної залози в анамнезі асоціювався і з меншим ризиком смертельних випадків: відношення ризиків (BP) 0,472 (95% довірчий інтервал – ДІ – 0,37-0,601) та BP 0,656 (95% ДІ 0,461-0,934) відповідно при папілярному та фолікулярному раку щитоподібної залози.

**Висновки.** Результати дослідження свідчать, що у пацієнтів з раком щитоподібної залози наявність в анамнезі раку молочної залози асоціюється з кращим прогнозом. Зокрема, у цих пацієнтів спостерігалася менша поширеність віддалених метастазів і нижчий ризик смерті порівняно з пацієнтами без раку молочної залози в анамнезі. Причини цього феномена не до кінця зрозумілі та потребують подальшого вивчення. Можливо, спільні генетичні або гормональні фактори, що лежать в основі розвитку обох типів раку, можуть впливати на їх перебіг і прогноз. Ці результати можуть мати значення для розроблення персоналізованих стратегій лікування та спостереження за пацієнтами з раком щитоподібної залози.

Lin S., Wang Z., Xing M. Association between a History of Breast Cancer and Decreased Thyroid Cancer-specific Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Dec 8: dgad722. DOI: 10.1210/clinem/dgad722

## Ожиріння та ризик рецидиву у пацієнок з раком молочної залози, які отримують лікування інгібіторами ароматази: когортне дослідження

Рак молочної залози (РМЗ) є одним з найпоширеніших онкологічних захворювань у жінок. Ожиріння розглядається як потенційний фактор ризику рецидиву РМЗ. Метою цього дослідження було вивчення зв'язку між значенням індексу маси тіла (ІМТ) та ризиком рецидиву РМЗ у жінок, які отримують лікування інгібіторами ароматази.

**Методи.** Когортне дослідження проводилося в Данії. Його учасницями були жінки з I-III стадією гормонорецепторпозитивного (HR+) РМЗ, які отримували лікування інгібіторами ароматази. Залежно від значень ІМТ виділяли такі категорії: нормальна маса тіла (ІМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>), надлишкова маса тіла (ІМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>), ожиріння (ІМТ 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>) та виражене ожиріння (ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>).

**Результати.** У дослідженні були проаналізовані дані 13 230 жінок (медіана віку на момент діагностики раку молочної залози – 64,4 року). За час спостереження було зареєстровано 1587 випадків рецидиву.

У багатофакторному аналізі наявність ожиріння та тяжкого ожиріння була незалежно пов'язана з вищим ризиком рецидиву (скоригований BP 1,18; 95% ДІ 1,01-1,37; скоригований BP 1,32; 95% ДІ 1,08-1,62 відповідно).

**Висновки.** Результати дослідження свідчать, що наявність ожиріння є незалежним фактором ризику рецидиву у жінок із РМЗ, які отримують лікування інгібіторами ароматази. Ці дані підкреслюють важливість контролю маси тіла у пацієнок з РМЗ. Необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів, що лежать в основі зв'язку між ожирінням і підвищеним ризиком рецидиву, а також для розроблення ефективних стратегій профілактики та лікування ожиріння у цієї категорії пацієнок.

Harborg S., Cronin-Fenton D., Jensen M.R. et al. Obesity and Risk of Recurrence in Patients With Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2; 6(10): e2337780. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37780

## Супутнє застосування інгібіторів протонної помпи та палбоциклібу у пацієнтів з раком молочної залози: ретроспективне когортне дослідження

Інгібітори протонної помпи (ІПП) – це антисекреторні препарати, які широко застосовуються в гастроентерології. Однак їхній антисекреторний ефект може впливати на біодоступність і клінічну ефективність інших лікарських засобів. Метою цього дослідження було оцінити вплив ІПП на результати терапії палбоциклібом у пацієнтів з прогресуючим РМЗ.

**Методи.** У Кореї було проведено ретроспективне когортне дослідження з включенням пацієнтів із прогресуючим

РМЗ, які отримували палбоцикліб з 2017 по 2020 рік. Дослідники оцінювали супутню терапію ІПП у пацієнтів, які приймали палбоцикліб. Основними кінцевими точками були обрані період, вільний від прогресування пухлини, та загальна виживаність.

**Результати.** У дослідженні взяли участь 344 жінки з РМЗ, які отримували супутню терапію ІПП, та 966 пацієнок, які не приймали ІПП. 84,6% усіх пацієнок були старші 50 років, 84,8% отримували летрозол і анастрозол (гормоночутливий рак), а 15,2% – фулвестрант (гормонорезистентний рак).

Середній період, вільний від прогресування пухлини, в групі супутньої терапії ІПП становив 25,3 (95% ДІ 19,6-33,0) місяця проти 39,8 (95% ДІ 34,9 – не застосовується) місяця у групі без ІПП ( $p < 0,001$ ). Супутня терапія ІПП також асоціювалася з коротшою виживаністю. Результати були однакові як для пацієнтів з гормоночутливим, так і з гормонорезистентним раком.

**Висновки.** Результати дослідження свідчать, що у пацієнтів з прогресуючим РМЗ супутня терапія ІПП може погіршувати відповідь на палбоцикліб. Ці дані підкреслюють важливість ретельної оцінки супутньої терапії у пацієнтів з РМЗ, які отримують палбоцикліб. Необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів взаємодії між ІПП та палбоциклібом, а також для розроблення оптимальних стратегій лікування пацієнтів, які потребують одночасного застосування цих препаратів.

Lee J., Kwon S., Kwon S. et al. Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Palbociclib Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(7): e2324852. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24852

## Смертність від раку молочної залози у 500 000 жінок із раннім інвазивним раком молочної залози: популяційне когортне дослідження

Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні РМЗ, смертність від цього захворювання залишається високою. Метою дослідження було оцінити смертність у жінок з інвазивним РМЗ в Англії за період з 1993 по 2015 рік.

**Методи.** Було проведено популяційне когортне дослідження, засноване на даних National Cancer Registration and Analysis Service (Англія). Учасницями дослідження стали 512 447 жінок з раннім інвазивним РМЗ (однобічним та з можливим ураженням пахвових лімфатичних вузлів). Основною кінцевою точкою вважали смертність від РМЗ. Цей показник оцінювали в різні календарні періоди.

**Результати.** Дослідження показало, що онкологічна смертність була найвищою в перші п'ять років після встановлення діагнозу і в подальшому поступово знижувалася. На смертність впливав період, коли РМЗ був діагностований. Так, у разі встановлення діагнозу в період з 1993 по 1999 рік 5-річна смертність складала 14,4%, а у разі встановлення діагнозу з 2010 по 2015 рік – 4,9%.

Річний показник смертності знижувався з кожним календарним періодом, фактор склав 3 для РМЗ з позитивним статусом рецепторів естрогену і 2 для РМЗ з негативним статусом рецепторів естрогену.

Примітно, що смертність залишалася гетерогенною і залежала, зокрема, від клінічних і демографічних показників. Так, з 2010 по 2015 рік смертність становила <3% для 62,8% жінок, але  $\geq 20\%$  для 4,6% жінок.

**Висновки.** Результати дослідження демонструють поліпшення прогнозу, а саме: підвищення виживаності у жінок з раннім інвазивним РМЗ за останні 20 років. Ці дані підкреслюють важливість ранньої діагностики й ефективного лікування РМЗ для зниження смертності від цього захворювання. Водночас гетерогенність смертності вказує на необхідність персоналізованого підходу до лікування та спостереження за пацієнтками з РМЗ з урахуванням їх індивідуальних характеристик.

Taylor C., McGale P., Probert J. et al. Breast cancer mortality in 500 000 women with early invasive breast cancer in England, 1993-2015: population based observational cohort study. *BMJ*. 2023; 381: e074684. DOI: 10.1136/bmj-2022-074684

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



# Сучасні підходи до лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей і дорослих

**Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) є найпоширенішим онкогематологічним захворюванням у дітей і складає значну частку серед лейкемій у дорослих. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні ГЛЛ у дітей, де рівень виживаності сягає 90%, результати терапії у дорослих залишаються незадовільними. У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2023 року» (15-16 грудня 2023 року) проведено секцію, присвячену ГЛЛ. Її модератором став Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, професор, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Експерти галузі – Михайло Васильович Адиров, завідувач відділення дитячої онкології, гематології та імунології КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова» ВП Лікарня Святого Миколая та Юрій Степанович Кароль, кандидат медичних наук, завідувач відділення гематології з ліжками інтенсивної терапії КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова», провідний лікар-гематолог клініки гематології «Доктор СМАРТ», – розглянули сучасні досягнення в лікуванні ГЛЛ.**

## Рекомендації щодо лікування ГЛЛ



**Михайло Адиров**

– ГЛЛ – злоякісне захворювання крові, яке виникає внаслідок клональної проліферації незрілих попередників лімфоїдних клітин. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні дітей з ГЛЛ, виживаність дорослих пацієнтів залишається незадовільною. Тому оптимізація терапевтичних підходів при ГЛЛ є актуальною проблемою сучасної онкогематології. Зокрема, протоколи лікування ГЛЛ у дітей можуть бути успішно екстрапольовані на дорослих пацієнтів. ГЛЛ є генетично гетерогенним захворюванням, яке включає множинні біологічні підтипи з різним прогнозом, тому застосування уніфікованих протоколів для всіх пацієнтів без урахування індивідуальних особливостей пухлинного клону не може забезпечити оптимальних результатів. Натомість стратифікація хворих на групи ризику відповідно до генетичного профілю й адаптація інтенсивності терапії є запорукою успіху лікування.

При менеджменті пацієнтів цієї групи також важливо враховувати той факт, що існують істотні відмінності ГЛЛ у дітей і дорослих з точки зору молекулярно-генетичних характеристик. Зокрема, у дітей частіше зустрічаються сприятливі варіанти лейкемії, асоційовані з хорошим прогнозом (у 60-70% випадків). У дорослих пацієнтів зі збільшенням віку зростає частка прогностично несприятливих форм ГЛЛ з комплексними хромосомними аберраціями та химерними онкогенами. Відповідно лікування дорослих вимагає інтенсифікації режимів хіміотерапії та застосування інноваційних таргетних препаратів, про які йтиметься далі.

На сьогодні у світі існує ціла низка дослідницьких груп та кооперативних об'єднань, які займаються розробленням та оптимізацією протоколів лікування ГЛЛ у дітей. Втім, найбільшого визнання та поширення набули програми терапії, засновані на досвіді німецької групи Berlin – Frankfurt – Muenster (BFM). Ефективність BFM-подібних протоколів доведена у численних клінічних дослідженнях і підтверджена багаторічним досвідом провідних онкогематологічних центрів світу. **Водночас національні рекомендації передбачають можливість адаптації різних міжнародних протоколів до місцевих умов з метою досягнення максимальної користі для пацієнтів. Це дозволяє враховувати особливості організації медичної допомоги та доступність певних лікарських засобів у кожній країні.**

При менеджменті пацієнтів з ГЛЛ критично важливим є врахування факторів, які визначають ефективність сучасних протоколів лікування ГЛЛ. Зокрема, при веденні пацієнтів цієї групи важливим є моніторинг мінімальної резидуальної хвороби (МРХ) на певних етапах індукційної терапії, а саме на 33-й та 78-й день. Досягнення МРХ менше 0,01% (або 10-4) є надійним сурогатним маркером сприятливого прогнозу та дозволяє стратифікувати пацієнтів до групи низького ризику. І навпаки, персистенція або збільшення МРХ асоціюється з високим ризиком рецидиву та потребує інтенсифікації подальшої терапії,

включно з аlogenною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин. У цьому контексті порогове значення МРХ 0,01% на певних часових точках є загальновищаним стандартом, який має враховуватися при прийнятті клінічних рішень незалежно від методу детекції резидуальних лейкемічних клітин.

Ще один важливий аспект лікування ГЛЛ – індукційна терапія, яка є фундаментом для досягнення повної ремісії та визначає подальшу долю пацієнта. Сьогодні виділяють чотири основних підходи до вибору схеми індукції з урахуванням імунофенотипу бластних клітин та відповіді на ініціальну стероїдну префазу: IA, IA', IA-CPM та IA-DEXA. Зокрема, при T-клітинній ГЛЛ (T-ГЛЛ) з високою чутливістю до преднізолону рекомендується застосування дексаметазону замість стандартного препарату. Це рішення ґрунтується на результатах рандомізованого дослідження А. Моєгіске та співавт. (2016), що продемонстрували істотне покращення 5-річної загальної виживаності (майже на 10%) у пацієнтів з T-ГЛЛ, які отримували дексаметазон у фазі індукції. Втім, така заміна є доцільною лише за умови хорошої відповіді на преднізолон. Що стосується підсиленої індукційної консолідаційної терапії, вона не виявилася особливо ефективною, тому так і залишилася рандомізаційною гілкою, фактично досліджуваним лікуванням, ефективність якого не підтверджено.



**Юрій Кароль**

– Ключовим компонентом протоколів терапії ГЛЛ є L-аспарагіназа – бактеріальний фермент, який селективно інгібує синтез білка в лейкемічних клітинах. Перша аспарагіназа була виділена з крові морських свинок ще у 1961 році, що стало одним з визначних досягнень експериментальної онкології того часу.

Пізніше було налагоджено біотехнологічне виробництво ферменту з використанням бактерій *Escherichia coli* та *Erwinia chrysanthemi*. У 1994 році була розроблена пегільована форма аспарагінази (пегаспарагаза – Онкаспар<sup>®</sup>, Servier), яка у 1996 отримала схвалення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США для лікування ГЛЛ.

У нещодавніх рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2023) запропоновано низку термінологічних змін, зокрема поняття «мультиагентна хіміотерапія» замінено на «мультиагентна терапія», а «інтратекальна хіміотерапія» – на «інтратекальна терапія». Проте головною інновацією є перехід на пегаспарагазу як препарат вибору першої лінії терапії ГЛЛ. Рутинне застосування нативної аспарагінази більше не рекомендується з огляду на гірший профіль безпеки та нижчу ефективність.

За сучасними настановами основою лікування ГЛЛ у дорослих залишаються протоколи групи BFM, які включають циклофосфамід, вінкростин, метотрексат, доксорубіцин та інші цитостатики, а також преднізон. Ці режими базуються на протоколі Hoelzer, розробленому у 1991 році за результатами багатоцентрових досліджень під керівництвом професора Дітера Хелцера.

Говорячи про сучасні тенденції в терапії онкогематологічних захворювань, важливо акцентувати увагу на широкому застосуванні пегаспарагази у сучасних протоколах лікування ГЛЛ. При T-ГЛЛ схеми терапії залишаються переважно незмінними, за винятком додавання ритуксимабу та неларабіну (аналога пурину). Для рефрактерних і рецидивуючих B-клітинних ГЛЛ пропонується низка таргетних препаратів (анти-CD19, анти-CD22), які, на жаль, в Україні наразі малодоступні. Відповідно, пегаспарагаза не втрачає актуальності. Пацієнтам старшого віку (понад 65 років) рекомендовано низку протоколів, які також передбачають застосування пегаспарагази.

## Переваги пегаспарагази для лікування ГЛЛ

**Михайло Адиров**

– Вибір оптимального протоколу хіміотерапії при ГЛЛ є критично важливим фактором, що визначає ефективність лікування та тривалу виживаність. Передусім слід відзначити, що вибір протоколу лікування ГЛЛ значно залежить від вікової категорії пацієнтів. Так, у країнах Заходу, зокрема США, протокол терапії нерідко визначається тим, в яке саме відділення потрапляє хворий, – педіатричне чи для дорослих. Ця проблема особливо актуальна для пацієнтів підліткового та молодого дорослого віку (adolescents and young adults). При потраплянні в «доросле» відділення їм часто призначають блокові режими, такі як Hyper-CVAD, тоді як в педіатричній клініці перевага віддається тривалим програмам лікування, подібним до протоколу BFM.

В українській практиці домінують саме пролонговані режими терапії ГЛЛ, серед яких провідну роль відіграє німецький протокол GMALL. Втім, цей протокол має проблемні моменти, зокрема, високі дози метотрексату, які можуть спричинити виражену токсичність у пацієнтів з порушеною функцією нирок. **Альтернативою є протокол GRAALL, який за своєю структурою та інтенсивністю дуже близький до педіатричного BFM. Більше того, GRAALL вже включений до рекомендацій NCCN, що значною мірою легітимізує його використання.**



**Сергій Клименко**

– Якщо проаналізувати історію впровадження протоколів лікування ГЛЛ в Україні, то можна відзначити домінуючу роль німецького протоколу GMALL. Широке застосування цієї програми терапії значною мірою було зумовлене доступністю оригінального протоколу, розробленого у 2003 році. Втім, клінічний досвід українських центрів свідчить про певні проблеми, пов'язані з високою інтенсивністю GMALL, особливо в контексті тривалої підтримуючої терапії.

Зокрема, в Центрі гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС використовується модифікований варіант GMALL, який за своєю структурою та дозовою інтенсивністю більше відповідає французькому протоколу GRAALL або британським програмам лікування ГЛЛ. Такий вибір ґрунтується на результатах клінічних досліджень і власних спостереженнях, які свідчать про кращу переносимість і нижчу токсичність вказаних режимів. Слід відзначити, що ефективна терапія ГЛЛ вимагає тривалого застосування цитостатичних препаратів у достатньо високих дозах протягом щонайменше 6-8 місяців. За таких умов використання високоінтенсивних схем, як-от класичний GMALL, може призводити до виникнення виражених гематологічних і негематологічних ускладнень. Наприклад, розвиток цитопеній або інших проявів непереносимості, що потребують редукції доз або відтермінування введень, може нівелювати початковий позитивний ефект. Відповідно доцільно віддавати перевагу менш інтенсивним, проте більш збалансованим протоколам.

\*В Україні пегільована аспарагіназа зареєстрована за торговою назвою Онкаспар<sup>®</sup>. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції, зареєстрований профіль безпеки тощо – повну інформацію дивіться в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Онкаспар<sup>®</sup>. P/n № UA/18776/01/01, наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021, зміни внесені наказом МОЗ України № 2258 від 15.12.2022.

**Михайло Адиров**

— 3 точки зору підтримання антилейкемічного ефекту пегаспаргаза стала революцією в лікуванні ГЛЛ і сьогодні є ключовим компонентом програм лікування. Пегаспаргаза має істотні фармакологічні переваги, зокрема пегілювання дозволяє подовжити період напіввиведення аспарагінази, забезпечуючи стабільну терапевтичну концентрацію та тривалу (до 18 днів) деплецію аспарагіну в крові. Тим самим досягається потужний антилейкемічний ефект, критично важливий саме при ГЛЛ. Крім того, кон'югація з поліетиленгліколем знижує імуногенність L-аспарагінази, запобігаючи утворенню нейтралізуючих антитіл.

Переваги пегілюваної форми аспарагінази чітко продемонстровані в дослідженні ALL NOPHO (2008). У цьому протоколі частка пацієнтів, у яких досягнута тривала (понад 18 днів) деплеція аспарагіну, була істотно вищою в групі пегаспаргази порівняно зі стандартним ферментом. Більше того, використання пегілюваної форми асоціювалося з вищою 5-річною ВБП, особливо при генетично несприятливих варіантах ГЛЛ. Таким чином, максимальна ефективність і безпека сучасних протоколів лікування ГЛЛ можуть бути досягнуті за умов застосування пегаспаргази.

**Юрій Кароль**

— Антинеопластичний ефект аспарагінази зумовлений селективним виснаженням позаклітинного пулу аспарагіну — амінокислоти, есенціальної для синтезу білка в лейкемічних клітинах. Однак для реалізації цього механізму необхідно підтримувати терапевтичну концентрацію ферменту в крові на рівні  $>0,1$  МО/мл. Результати порівняльних фармакокінетичних досліджень переконливо свідчать, що саме пегаспаргаза найкраще відповідає цьому критерію.

Зокрема, при використанні нативної аспарагінази *E. coli* концентрація  $>0,1$  МО/мл утримується лише протягом 5 днів. Застосування аспарагінази *E. chrysanthemi* має кращий профіль з періодом ефективної дії до 10 днів. Натомість пегаспаргаза (Онкаспар®) забезпечує терапевтичний рівень ферменту протягом щонайменше 20 днів. Ця перевага зумовлена пролонгованим періодом напіввиведення пегілюваної форми, що дозволяє підтримувати стабільну експозицію аспарагінази.

Клінічна значущість відмінностей фармакокінетики різних форм аспарагінази чітко показана в дослідженні А.Е. Плассе та співавт. (2015). При застосуванні нативного ферменту медіана активності аспарагінази протягом 29 тижнів лікування становила близько  $0,1$  МО/мл, тоді як на тлі введення пегаспаргази цей показник досягав  $0,8$  МО/мл. Відповідно у групі пегілюваної форми частка пацієнтів з повною деплецією аспарагіну була істотно вищою, що корелювало з кращими показниками виживаності без подій.

На сьогодні пегаспаргаза розглядається як препарат вибору для лікування ГЛЛ у рекомендаціях авторитетних професійних спільнот, зокрема NCCN. У більшості клінічних ситуацій пегілювана форма має замінити нативну аспарагіназу *E. coli* з огляду на вищу ефективність та безпеку. Більше того, пегаспаргаза дозволена для продовження терапії навіть при розвитку небажаних явищ I-II ступеня, що раніше вважалося абсолютним протипоказанням. Зокрема, при виникненні таких небажаних явищ, як гарячка, кропив'янка або локалізована висипка, ми проводимо десенсибілізацію та відновлюємо введення пегаспаргази. Ця стратегія виправдана з огляду на нижчу імуногенність пегілюваної форми порівняно з нативним ферментом.

**Алгоритм вибору препарату аспарагінази при ГЛЛ****Михайло Адиров**

— Розглядаючи сучасні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів з ГЛЛ, насамперед слід відзначити, що пегаспаргаза сьогодні розглядається як засіб першої лінії лікування ГЛЛ. Якщо говорити про алергічні реакції та інші прояви токсичності, то істинна частота гіперчутливості до пегаспаргази є нижчою порівняно з нативною формою ферменту. У клінічній практиці нерідко спостерігається гіпердіагностика алергії. Зокрема, симптоми, які помилково трактуються як алергічні, насправді можуть бути проявом вивільнення аміаку — метаболічного ефекту аспарагінази. На відміну від справжньої гіперчутливості, ці реакції є тимчасовими та не потребують відміни препарату.

З метою мінімізації ризику псевдоалергічних явищ доцільно здійснювати повільне введення пегаспаргази.

Інфузію розпочинають з мінімальною швидкістю, поступово збільшуючи до повної дози протягом години. Важливо розуміти, що поява гарячки або висипки під час введення не обов'язково свідчить про алергію. В такому разі ми рекомендуємо тимчасово призупинити інфузію на 20-30 хвилин та оцінити динаміку симптомів. Якщо стан пацієнта покращується спонтанно або після введення антигістамінних засобів, терапію пегаспаргазою можна продовжити в повному обсязі.

Також важливо зважати на інші явища, пов'язані з використанням пегаспаргази, такі як коагулопатія. Зниження рівня фібриногену та інших факторів згортання є очікуваним фармакологічним ефектом аспарагінази та не потребує відміни препарату. Більше того, помірний гіпофібриногенемія не асоціюється з підвищенням ризику кровотеч. Проте при розвитку тяжких коагуляційних порушень показана замісна терапія препаратами плазми під контролем гемостазіограми.

Гепатотоксичність у вигляді транзиторного підвищення рівня трансамінази та білірубину є характерним побічним ефектом пегаспаргази, який рідко досягає клінічно значущого рівня. Здебільшого ці зміни є зворотними та не асоціюються з печінковою недостатністю або іншими серйозними наслідками. Такий «лабораторний» характер гепатотоксичності дозволяє безпечно продовжувати лікування пегаспаргазою під ретельним моніторингом функції печінки.

Ще одним клінічно значущим побічним ефектом аспарагінази є гіпертригліцеридемія. Хоча це явище може ускладнювати лабораторну діагностику, його клінічне значення є обмеженим.

Слід зауважити, що інфекційні ускладнення на тлі індукційної хіміотерапії ГЛЛ можуть імітувати токсичність аспарагінази. Передусім це стосується персистоючого фебрилітету, гепатоспленомегалії та коагулопатії, які нерідко є проявами сепсису. Хибна інтерпретація цих симптомів може призвести до безпідставної відміни пегаспаргази та субоптимального контролю лейкемії. Тому в кожному конкретному випадку необхідно ретельно зважувати ймовірність інфекційного процесу та проводити відповідну діагностику.

Єдиним абсолютним протипоказанням до продовження терапії пегаспаргазою ми вважаємо гострий панкреатит. При підозрі на панкреатит діагноз має бути підтверджений за допомогою візуалізаційних методів і динамічного контролю панкреатичних ферментів. Своєчасна відміна аспарагінази й інтенсивна терапія дозволяють мінімізувати ризик некротичних ускладнень та смерті.

При менеджменті пацієнтів з ГЛЛ доцільно використовувати алгоритм вибору аспарагінази, який допоможе оптимізувати застосування ферменту в лікуванні ГЛЛ та знизити ризик розвитку небажаних явищ.

**Юрій Кароль**

— На сьогодні загальновизнаною є істотна різниця виживаності дітей і дорослих з ГЛЛ. Зокрема, при аналізі кривих виживаності можна чітко побачити драматичне зниження цього показника у віці 17-20 років. У відділенні гематології з ліжками інтенсивної терапії КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова» лікарі постійно стикаються з проблемою рецидивів ГЛЛ у молодих дорослих, які завершили лікування за «дитячими» протоколами та були переведені на «дорослі» схеми хіміотерапії. Причини цього феномену є комплексними та включають як біологічні, так і клінічні фактори. З одного боку, несприятливий цитогенетичний профіль ГЛЛ зустрічається у дорослих в 4 рази частіше, ніж у дітей. Це значною мірою пояснює гіршу відповідь на стандартну хіміотерапію. З іншого боку, токсичність «дорослих» режимів може бути летальною для пацієнтів, які ще не повністю відновились після інтенсивного лікування в дитячому віці. Не можна виключати також негативну роль гормональної перебудови організму в пубертатний період.

Втім, досвід провідних гематологічних центрів світу переконливо свідчить, що застосування педіатричних протоколів може істотно покращити прогноз у молодих дорослих з ГЛЛ. За даними багаточисельних досліджень, використання «дитячих» схем терапії дозволяє підвищити показники виживаності з 40-50 до 70-80% порівняно з традиційними «дорослими» режимами. Ці результати повністю узгоджуються з нашими власними спостереженнями.

Подолання цих проблем можливе шляхом оптимізації протоколів терапії з урахуванням профілю токсичності окремих препаратів. Зокрема, в нещодавньому дослідженні

італійських авторів (R. Bassan, 2023) представлені результати застосування ризик-адаптованого протоколу GIMEMA LAL1913 з модифікованим режимом введення пегаспаргази. У групі молодих дорослих з ГЛЛ виживаність склала понад 60% завдяки трансплантації або хіміотерапії, що додатково покращувалося при негативній МРХ і віці менше 40 років.

Ключовою відмінністю протоколу GIMEMA LAL1913 є застосування пегаспаргази (Онкаспар®) на всіх етапах консолідувальної терапії. Пегілювання аспарагінази дозволяє подовжити період напіввиведення препарату, що забезпечує ефективну деплецію аспарагіну протягом 14 днів після одноразового введення. Крім того, пегілювана форма має нижчу імуногенність та асоціюється з нижчим ризиком гіперчутливості. Наш власний досвід повністю підтверджує ці дані: при застосуванні пегаспаргази частота алергічних реакцій і гепатотоксичності є мінімальною, тоді як при лікуванні нативною аспарагіназою ці ускладнення спостерігались у половини пацієнтів.

**Протокол десенсибілізації до пегаспаргази****Михайло Адиров**

— Одним з ключових обмежень терапії ГЛЛ є гіперчутливість до препаратів аспарагінази, зокрема й пегаспаргази. У попередні роки клініцисти активно застосовували нативну аспарагіназу, але за даними сучасних досліджень пегілювана форма має істотні переваги. Перш за все мова йде про значно нижчу частоту і вираженість токсичних ефектів. Втім, навіть при використанні пегаспаргази у певній частині пацієнтів розвивається клінічна гіперчутливість, що потребує відміни препарату. За таких умов альтернативою є застосування аспарагінази *E. chrysanthemi*, але висока вартість та проблеми з постачанням обмежують її доступність.

Саме тому в світі зростає інтерес до протоколів десенсибілізації, які дозволяють відновити терапію пегаспаргазою у пацієнтів з алергічними реакціями. Ці протоколи базуються на поступовому підвищенні дози шляхом послідовних розведень препарату. Наприклад, розчин пегаспаргази розводять фізіологічним розчином у співвідношенні 1:100, потім 1 мл отриманого розчину розводять ще в 10 разів і так далі. Десенсибілізацію починають із введення максимально розведеного розчину, поступово збільшуючи концентрацію до досягнення повної дози протягом 6 годин. Інший підхід передбачає поступове нарощування швидкості інфузії — з дуже повільного введення протягом 15 хвилин з подальшим прискоренням через кожні 15 хвилин до досягнення стандартної швидкості.

Важливо відзначити, що десенсибілізація не впливає на фармакокінетику та протипухлинну активність пегаспаргази, що було підтверджено у фармакологічних дослідженнях. Імовірно, в основі цього феномену лежить виснаження імунної відповіді внаслідок швидкого надходження великої кількості алергену. Інакше кажучи, імунна система ніби перевантажується і втрачає здатність реагувати на введення препарату. На сьогодні протоколи десенсибілізації до пегаспаргази активно впроваджуються в клінічну практику і можуть розглядатися як варіант вибору при розвитку гіперчутливості.

Отже, сучасні підходи до лікування ГЛЛ у дітей і дорослих дозволяють досягти покращення показників виживаності. Необхідним компонентом комплексного лікування пацієнтів з ГЛЛ є застосування пегаспаргази, що є модифікованою формою нативної аспарагінази та має покращені фармакологічні властивості завдяки пегілюванню молекули ферменту. Ця модифікація подовжує період напіввиведення препарату, дозволяючи підтримувати його терапевтичну концентрацію протягом 18 днів після одноразового застосування, що асоціюється з достовірно вищими виживаністю без подій і загальною виживаністю пацієнтів з ГЛЛ. Окрім покращення ефективності лікування, перевагою пегаспаргази є нижча імуногенність, що зменшує ризик розвитку алергічних реакцій.

Таким чином, застосування пегаспаргази (Онкаспар®) замість нативної аспарагінази є одним із ключових досягнень сучасної терапії ГЛЛ, що дозволяє істотно покращити прогноз пацієнтів та оптимізувати співвідношення користі й ризику.

Підготувала Анна Сочнева

Матеріал містить погляди експертів на лікування ГЛЛ, клінічні спостереження і наданий ними на основі інформації з їхньої клінічної практики.

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](https://t.me/HealthUAcom)



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)







# Рекомендації MASAC щодо скринінгу гепатоцелюлярного раку в осіб з гепатитами В та С

У пацієнтів з гепатитами, спричиненими інфікуванням вірусом гепатиту В (ВГВ) та вірусом гепатиту С (ВГС), значно підвищується ризик розвитку термінальної стадії захворювання печінки, гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та смерті. Захворюваність на ГЦК зростає в багатьох країнах, включаючи США. Цироз, зумовлений інфікуванням ВГВ та ВГС, є основною причиною підвищення захворюваності у США. Також виявлено збільшення кількості випадків неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), причому останній стає найпоширенішою причиною цирозу печінки у США. Всі фактори цирозу призводять до підвищення ризику розвитку ГЦК. Епідеміологічний нагляд щодо ГЦК передбачає визначення осіб групи ризику розвитку ГЦК і прийняття рішення відносно скринінгу, включаючи питання, як часто проводити скринінг і яким має бути спостереження у разі його аномальних результатів.

Представлені рекомендації схвалені Медично-науковою консультативною радою (MASAC) 22 вересня 2023 року та підтримані Національною фундацією гемофілії (NHF) США 27 жовтня 2023 року.



вузла, якого не було при попередньому дослідженні, незалежно від його розміру. Збільшення маси печінки або виявлення нового вузла завжди класифікується як відхилення від норми та потребує подальшої оцінки. Більшість центрів дослідження печінки використовують магнітно-резонансну або 4-фазну комп'ютерну томографію для спостереження за пацієнтами з аномальними результатами УЗД. Окремі центри можуть віддавати перевагу одній модальності перед іншою. Пацієнтів з відхиленнями результатів скринінгу від норми скоординовано з гепатологом потрібно направляти на лікування.

## Ідентифікація групи ризику

Захворюваність на ГЦК у певній когорті пацієнтів зумовлює необхідність проведення скринінгу для цієї групи. Поточні рекомендації, опубліковані Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD) та Американською асоціацією гастроентерологів (AGA), ґрунтуються на досягненні принципу економічної ефективності протягом десяти років (близько 50 000 доларів США на рік отриманого життя при ймовірному здійсненні втручання; Loomba et al., 2020). Опубліковані моделі аналізу рішень/економічної ефективності для епіднадзора за ГЦК при хронічній інфекції ВГВ/ВГС та НАСГ. Ризик виникнення ГЦК є найвищим у пацієнтів із цирозом печінки з частотою від 2 до 8% на рік. Скринінг також рекомендується пацієнтам без цирозу, які інфіковані ВГВ/ВГС, і пацієнтам з НАСГ, тому що в них також підвищений ризик розвитку ГЦК.

## Пацієнти, що пройшли успішне лікування хронічної інфекції гепатиту С

Пацієнти з цирозом печінки, спричиненим ВГС, які успішно лікуються та досягли елімінації ВГС, ймовірно, матимуть знижений ризик розвитку ГЦК. Однак результати кількісної оцінки зниження ризику залишаються сумнівними. Цілком ймовірно, що постійне спостереження з часом стане економічно неефективним, оскільки стан пацієнта з фіброзом печінки покращуватиметься та зменшуватиметься ризик розвитку ГЦК. Поточні рекомендації AASLD дають можливість припустити, що пацієнти, які лікували прогресуючий фіброз або цироз, мають продовжувати проходити епіднагляд щодо ГЦК кожні 4-8 місяців, доки не з'являться докази успішного лікування цирозу та прогресуючого фіброзу. Часові рамки цього поліпшення при фіброзі невідомі. Пацієнти з факторами ризику НАЖХП продовжують перебувати в групі ризику розвитку ГЦК навіть після досягнення ерадикації інфекції ВГС.

## Пацієнти з ВГС і супутнім інфікуванням вірусом імунодефіциту людини

У пацієнтів з ВГС і супутнім інфікуванням вірусом імунодефіциту людини, ймовірно, буде прогресувати захворювання печінки. Якщо у таких пацієнтів виникає цироз, то в них підвищується ризик розвитку ГЦК і більш агресивного перебігу ГЦК. Тому коінфікованим пацієнтам необхідно проходити епіднагляд на ГЦК. Критерії скринінгу такі самі, як і для пацієнтів з моноінфекцією.

## Хто проходить скринінг на ГЦК

Відповідно до рекомендацій AASLD та AGA, скринінг на ГЦК мають пройти:

- 1) усі пацієнти з цирозом, незалежно від причини захворювання печінки;
- 2) пацієнти з НАСГ і фіброзом III стадії (за шкалою METAVIR);
- 3) пацієнти з гепатитом В, які відповідають певним віковим, статевим та етнічним характеристикам.

Епіднагляд рекомендовано для:

- чоловіків – носіїв ВГВ віком від 40 років в Азії (Північна, Південно-Східна, Східна Азія – усі країни; Австралія та південна частина Тихого океану – усі країни, крім Австралії та Нової Зеландії);
- жінок – носіїв ВГВ старше 50 років в Азії;
- носіїв ВГВ із ГЦК у сімейному анамнезі;
- африканців та/або афроамериканців/чорношкірих з підтвердженим гепатитом В;
- носіїв ВГВ із цирозом печінки;
- хворих на цироз печінки, зумовлений гепатитом С;
- пацієнтів з первинним біліарним холангітом IV стадії;
- хворих на генетичний гемохроматоз і цироз печінки;
- осіб із дефіцитом альфа-1-антитрипсину та цирозом печінки;
- пацієнтів із цирозом печінки іншої етіології (AASLD, 2018).

Не доведена користь від епіднадзора для:

- носіїв ВГВ молодших 40 років (чоловіки) або 50 років (жінки);

- хворих на гепатит С із фіброзом III стадії;
- пацієнтів із НАЖХП без цирозу печінки (Magro, 2018).

## Як провести скринінг на ГЦК

Для епіднадзора за ГЦК найчастіше використовують ультразвукове дослідження (УЗД). Повідомляється, що цей метод при застосуванні з метою скринінгу характеризується чутливістю понад 90%. Скринінг слід проводити за допомогою високоякісного обладнання для УЗД, зокрема технічно адекватного ультразвуку, згідно із загальним досвідом радіолога про якість, базуючись на анатомічному охопленні (візуалізується принаймні 2/3 печінки), візуальній чіткості паренхіми печінки (включаючи неоднорідність і вузлуватість), глибині проникнення й інших обмеженнях обстеження, таких як обструкція з боку ребер, легенів або кишкові газы (Simmons et al., 2017). При багатофакторному аналізі останнього дослідження неадекватна якість УЗД була безпосередньо пов'язана з чоловічою статтю, збільшенням індексу маси тіла, статусом госпіталізації, алкогольним цирозом і цирозом, асоційованим із НАСГ.

Вивчено застосування комп'ютерної томографії як інструменту скринінгу ГЦК, однак у дослідженні не представлено експлуатаційні характеристики. Теоретично недоліком є використання контрастної речовини та високий рівень опромінення в 4-фазній комп'ютерній томографії, що обмежує застосування методу як скринінгового тесту на ГЦК. Не мають доказової бази стратегії мультифазного обстеження (наприклад, коли УЗД чергується з комп'ютерною або магнітно-резонансною томографією).

## Як вістежувати аномальні результати скринінгу

Пацієнтів із високим ризиком розвитку ГЦК, включених до системи епідеміологічного нагляду, необхідно повідомити про аномальний результат. Аномальним результатом є виявлення

## Узагальнені рекомендації

1. Всі пацієнти з відомим інфікуванням ВГС або ВГВ мають пройти непрямий тест на фіброз печінки.
2. Пацієнти з гемофілією і гепатитом С та клінічно підтвердженим цирозом мають проходити скринінг для виявлення ГЦК.
3. Пацієнти з гемофілією та гепатитом В без цирозу печінки мають проходити скринінг на виявлення ГЦК у специфічних випадках залежно від віку, статі та етнічної належності (<https://www.aasld.org/practice-guidelines/chronic-hepatitis-b>).
4. Пацієнтів з гемофілією і НАСГ та/або прогресуючим фіброзом (F3 за шкалою METAVIR), але без цирозу слід обстежувати на ГЦК.
5. Скринінг на ГЦК потрібно проводити з інтервалом від 4 до 8 місяців. Немає необхідності змінювати частоту скринінгових обстежень для пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ГЦК.
6. Пацієнти з цирозом печінки, які отримали лікування та еліміновані від ВГС, також повинні продовжувати проходити скринінг для визначення площі фіброзу за допомогою еластографії та/або спеціалізованих аналізів крові щорічно, доки фіброз печінки не перестане прогресувати до цирозу. Така клінічна картина при фіброзі є очікуваною, але не завжди відбувається. Поліпшення перебігу фіброзу може зайняти роки, щоб досягти точки, коли ризик ГЦК буде мінімальним, а скринінг на ГЦК стане не обов'язковим.

Реферативний огляд: MASAC Document 281 – MASAC Recommendations on Screening for Development of Hepatocellular Cancer in Persons with Hepatitis B and C. [https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/270\\_NBCHVC.pdf](https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/270_NBCHVC.pdf).

Підготувала **Валентина Момот**



### Втрата маси тіла та частота виявлення онкологічних захворювань: чи існує зв'язок?

Зниження маси тіла без явної причини може бути ознакою прихованого онкологічного захворювання. Метою цього дослідження було оцінити зв'язок між необґрунтованою втратою ваги та подальшим, протягом 12 місяців, діагностуванням раку.

**Методи.** У проспективне когортне дослідження включили жінок віком 40 років і старше, учасниць дослідження Nurses' Health Study, спостереження за якими тривало з 1978 по 2016 рік, та чоловіків віком 40 років і старше, учасників дослідження Health Professionals Follow-Up Study, спостереження за якими проводили з 1988 по 2016 рік. Основною кінцевою точкою вважали діагноз рак, встановлений протягом 12 місяців після зниження маси тіла.

**Результати.** Учасниками дослідження були 157 474 особи, середній вік яких становив 62 роки, 71% склали жінки. Протягом 1,64 млн людино-років спостереження було виявлено 15 809 випадків раку (частота – 964 на 100 000 людино-років).

Протягом 12 місяців спостереження після зміни маси тіла частота виявлення раку склала 1362 на 100 000 людино-років, якщо йшлося про втрату 10% і більше, порівняно з частотою 869 на 100 000 людино-років серед осіб, у яких зменшення маси тіла не було (різниця 493 на 100 000 людино-років; 95% довірчий інтервал – ДІ – 391-594;  $p < 0,001$ ).

Рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ; стравоходу, шлунка, печінки, жовчних проток, підшлункової залози) часто виявляли в осіб з нещодавнім зменшенням маси тіла: 173 на 100 000 людино-років при втраті  $>10\%$  маси тіла порівняно з 36 на 100 000 людино-років без зменшення маси тіла (різниця між групами 137 на 100 000 людино-років; 95% ДІ 101-172;  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Втрата маси тіла протягом попереднього року асоційована з підвищенням частоти виявлення раку, зокрема, раку верхніх відділів ШКТ. Необґрунтована втрата маси тіла може бути важливим клінічним маркером прихованого онкологічного захворювання та вимагає подальшого обстеження пацієнтів.

Wang Q.L., Babic A., Rosenthal M.H. et al. Cancer Diagnoses After Recent Weight Loss. *JAMA*. 2024 Jan 23; 331(4): 318-328. DOI: 10.1001/jama.2023.25869

### Вегетаріанство та ризик розвитку раку шлунково-кишкового тракту: метааналіз обсерваційних досліджень

Рак ШКТ є однією з найпоширеніших форм злоякісних новоутворень у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2020 році було зареєстровано близько 5 млн нових випадків раку ШКТ та 3,5 млн смертей від цього захворювання. Профілактика раку ШКТ є важливим завданням системи охорони здоров'я, і дієта може відігравати значну роль у зниженні ризику розвитку злоякісних новоутворень цієї локалізації.

**Методи.** Метою систематичного огляду та метааналізу було оцінити зв'язок між вегетаріанською дієтою і ризиком розвитку пухлин ШКТ. Виконано пошук відповідних обсерваційних досліджень у базах даних PubMed, Embase, Cochrane Library та Web of Science до серпня 2022 року. Основною кінцевою точкою вважали пухлини ШКТ.

**Результати.** Критеріям включення відповідали 8 досліджень, з яких 7 були когортними та 1 – типу випадок-контроль. Загальна кількість учасників склала 686 691.

Виявлено негативний зв'язок між вегетаріанською дієтою та гастроентерологічними пухлинами (зниження ризику на 23%: відносний ризик – ВР – 0,77; 95% ДІ 0,65-0,90) порівняно з невегетаріанською дієтою.

На тлі вегетаріанської дієти ризик виникнення раку шлунка знижувався на 59% (ВР 0,41; 95% ДІ 0,28-0,61), а колоректального раку на 15% (ВР 0,85; 95% ДІ 0,76-0,95). При цьому зниження ризику раку верхніх відділів ШКТ не відзначено.

Виявлено достовірне зниження ризику раку ШКТ у чоловіків (на 43%, ВР 0,57; 95% ДІ 0,36-0,91), але у жінок ризик достовірно не знижувався.

Вегетаріанський раціон сприяв зниженню ризику формування пухлин ШКТ у північноамериканців на 26% (ВР 0,76; 95% ДІ 0,61-0,95), в азіяців на 57% (ВР 0,43; 95% ДІ 0,26-0,72), тоді як у європейців зниження ризику не було достовірним.

**Висновки.** Дотримання вегетаріанського раціону асоційоване зі зниженням ризику розвитку пухлин ШКТ. Ці результати підкреслюють потенційну роль рослинної дієти в профілактиці раку ШКТ, особливо раку шлунка та колоректального раку. Однак необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів, що лежать в основі цього захисного ефекту, та для розробки оптимальних дієтичних рекомендацій для зниження ризику виникнення раку ШКТ.

Bai T., Peng J., Zhu X. et al. Vegetarian diets and the risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of observational studies. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2023; 35(11): 1244-1252. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002643>

### Харчові добавки та ризик розвитку раку: результати французького проспективного дослідження NutriNet-Sante

Емульгатори, такі як моно- та дигліцериди жирних кислот (Е471) і карагинани (Е407 та Е407а), широко використовуються в харчовій промисловості для покращення текстури й стабільності продуктів. Однак їх вплив на здоров'я людини недостатньо вивчений. Метою цього дослідження було оцінити зв'язок між споживанням емульгаторів з їжею та ризиком розвитку раку.

**Методи.** Дослідники з Університету Сорбонни та Університету Парижа Сіте проаналізували дані 92 тис. дорослих учасників французької когорти NutriNet-Sante, які не мали діагностованого раку на момент включення в дослідження. Середній вік учасників становив 44,5 року. Споживання емульгаторів з їжею оцінювали на основі даних про харчування, наданих учасниками. За час спостереження було діагностовано 2604 випадки раку.

**Результати.** Аналіз показав, що вищий рівень споживання моно- та дигліцеридів жирних кислот (Е471) в 1,15 разу підвищував ризик розвитку онкологічних захворювань. При цьому ризик раку молочної та передміхурової залози збільшувався в 1,24 та 1,46 разу відповідно.

Крім того, ризик розвитку раку молочної залози збільшувався в 1,32 разу при вищому споживанні загальних карагинанів (Е407 та Е407а) і в 1,28 разу при споживанні карагену (Е407). Однак дослідники не виявили зв'язку між будь-яким з емульгаторів і ймовірністю виникнення колоректального раку.

**Висновки.** Результати дослідження свідчать про наявність зв'язку між більшим споживанням карагинанів та моно- і дигліцеридів жирних кислот та підвищенням ризику розвитку раку молочної та передміхурової залози. Ці дані підкреслюють необхідність подальших досліджень для детальнішого вивчення причинно-наслідкових зв'язків між споживанням емульгаторів і ризиком розвитку раку. Крім того, отримані результати можуть бути корисними для розроблення рекомендацій щодо здорового харчування та зниження ризику онкологічних захворювань.

Sellem L., Srour B., Javaux G. et al. Food additive emulsifiers and cancer risk: Results from the French prospective NutriNet-Sante cohort. *PLoS Med*. 2024 Feb 13; 21(2): e1004338. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004338

### Селен і вітамін Е для профілактики рецидиву та прогресування неінвазивного раку сечового міхура: рандомізоване клінічне дослідження

Поверхневий рак сечового міхура є поширеним онкологічним захворюванням, яке характеризується високим ризиком рецидиву та прогресування. У попередніх дослідженнях припускали потенційну користь селену та вітаміну Е в профілактиці раку, однак їх вплив на перебіг поверхневого раку сечового міхура залишався невизначеним. Метою цього дослідження було вивчити вплив селену та/або вітаміну Е на ризик прогресування чи рецидиву захворювання у пацієнтів з уперше діагностованим поверхневим раком сечового міхура.

**Методи.** Дослідники проаналізували чотирирічні дані 270 дорослих пацієнтів з уперше діагностованим поверхневим раком сечового міхура, які отримували лікування в 10 британських центрах. Середній вік учасників становив 69 років. Пацієнтів рівномірно розподілили в чотири групи для отримання селену (200 мкг на день дріжджів з високим вмістом мікроелемента) плюс плацебо, вітаміну Е (200 МО на день d-альфа-токоферолу) плюс плацебо, селену плюс вітаміну Е та плацебо плюс плацебо. Лікування тривало в середньому 1,5 року, спостереження – понад 5 років. Оцінювали періоди до розвитку рецидиву, прогресування захворювання, а також безпечність лікування та загальну виживаність.

**Результати.** У дослідженні не виявлено впливу селену на безрецидивний інтервал. Неочікуваним стало те, що вживання добавки вітаміну Е статистично значуще (на 46%) було пов'язано з прискореним розвитком рецидиву захворювання. Значущих відмінностей щодо впливу на тривалість періоду без прогресування або загальну виживаність між двома добавками не виявлено.

**Висновки.** Прийом добавок селену та вітаміну Е не знижує ризику рецидиву у пацієнтів з поверхневим раком сечового міхура та не впливає на прогресування захворювання або загальну виживаність. Навпаки, добавки вітаміну Е можуть бути шкідливими для цієї популяції пацієнтів. Ці результати підкреслюють необхідність обережного використання дієтичних добавок в онкологічних хворих і важливість подальших досліджень для розроблення ефективних стратегій профілактики рецидивів та прогресування поверхневого раку сечового міхура.

Bryan R.T., Pirrie S.J., Abbotts B. et al. Selenium and Vitamin E for Prevention of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2; 6(10): e2337494. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37494

### Чи асоціюється цукровий діабет з ризиком розвитку раку товстої кишки?

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу (ЦД2) є поширеним метаболічним захворюванням, яке пов'язане з підвищеним ризиком розвитку різних типів раку, зокрема колоректального раку (КРР). Однак взаємозв'язок між наявністю ЦД2 та ризиком розвитку КРР у різних популяціях недостатньо вивчений. Метою цього дослідження було оцінити зв'язок між ЦД2 та ризиком розвитку КРР у популяції південно-східних штатів США.

**Методи.** Дослідники проаналізували дані 54 597 пацієнтів з 12 південно-східних штатів США, які перебували під медичним спостереженням не менше двох років з 2002 по 2009 рік. У дослідження відбирали пацієнтів з ЦД2, але серед них могли опинитися і люди з ЦД 1 типу, оскільки відомості про діагноз надавали самі учасники. Середній вік пацієнтів становив 51 рік. КРР виявили у 289 осіб з ЦД та 197 учасників без цього захворювання.

**Результати.** Ризик появи КРР у пацієнтів з ЦД2 виявився підвищеним на 47%. Найбільш значуще підвищення зафіксовано серед учасників без колоноскопії (ВР 2,07) та серед курців (ВР 1,62). Ризик розвитку КРР був найвищим протягом перших 5 років після встановлення діагнозу ЦД (ВР 2,55).

Дослідники дійшли висновку, що расова або етнічна належність, стать, маса тіла та рівень доходу не мають значущого впливу на ризик КРР у пацієнтів з ЦД.

**Висновки.** Отримані дані свідчать про необхідність включення в план обстеження пацієнтів з ЦД скринінгу КРР, золотим стандартом якого вважається колоноскопія. Підвищення частоти колоноскопії у пацієнтів з ЦД може значно знизити тягар КРР. Ці результати підкреслюють важливість ранньої діагностики та профілактики КРР у пацієнтів з ЦД та необхідність подальших досліджень для розроблення оптимальних стратегій скринінгу і спостереження за цією групою ризику.

Lawler T., Walts Z.L., Steinwandel M. et al. Type 2 Diabetes and Colorectal Cancer Risk. *JAMA Netw Open*. 2023 Nov 1; 6(11): e2343333. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.43333

### Асоціація між індексом маси тіла у молодих людей і місцево-специфічним раком у чоловіків: когортне дослідження зі зв'язком з реєстром

Ожиріння є відомим фактором ризику розвитку різних типів раку. Однак зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) у молодому віці та ризиком розвитку онкологічних захворювань у більш пізньому віці залишається недостатньо вивченим. Метою дослідження було оцінити зв'язок між ІМТ у молодих чоловіків і ризиком виникнення раку різної локалізації пізніше.

**Методи.** Було проведено популяційне когортне дослідження з включенням осіб, у яких у віці 18 років вимірювали ІМТ. Основною кінцевою точкою вважали онкологічні захворювання різної локалізації.

**Результати.** Учасниками дослідження були 1 489 115 чоловіків, з яких у 78 217 за середній період спостереження 31 рік було діагностовано онкологічне захворювання.

ІМТ був лінійно асоційований з ризиком розвитку таких онкологічних захворювань: меланома, лейкомія, множинна мієлома, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, рак легені, голови та шиї, центральної нервової системи, щитоподібної залози, стравоходу, шлунка, підшлункової залози, печінки та жовчного міхура, товстої та прямої кишки, нирки та рак сечового міхура.

Примітно, що високий ІМТ був асоційований зі зниженням ризику розвитку раку передміхурової залози.

**Висновки.** У дослідженні виявлено лінійний зв'язок між індексом маси тіла у віці 18 років і ризиком подальшого розвитку онкологічних захворювань у чоловіків. Ці результати підкреслюють важливість профілактики ожиріння з молодого віку для зниження ризику виникнення раку через деякий час. Необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів, що лежать в основі цього зв'язку, та розроблення ефективних стратегій профілактики ожиріння й раку.

Onerup A., Mehlig K., Af Geijerstam A. et al. Associations between BMI in youth and site-specific cancer in men-A cohort study with register linkage. *Obesity (Silver Spring)*. 2024 Feb; 32(2): 376-389. DOI: 10.1002/oby.23942

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



# онкаспар®

## пегаспаргаза

порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій

## Перша лінія лікування гострого лімфобластного лейкозу<sup>1-4</sup>

Фото з фотобанку.

1. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції тощо повну інформацію дивіться в діючій інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОНКАСПАР® Р/п № UA/18776/01/01, Наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021; зміни внесено Наказ МОЗ України № 2258 від 15.12.2022 р. 2. NCCN. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3, 2024. 3. NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3, 2023. 4. Стандарти медичної допомоги: гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді), Наказ МОЗ України №1935 від 09.11.2023.

### КОРОТКА ОСНОВНА ІНФОРМАЦІЯ

#### Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Онкаспар®

СКЛАД: 1 флакон містить 3750 МО пегаспаргази; після відновлення в 1 мл розчину міститься 750 МО пегаспаргази (750 МО/мл).

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА: Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби, інші антинеопластичні засоби, пегаспаргаза. Код АТХ: L01XX24.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: Механізм дії Аспарагінази полягає у ферментному розщепленні амінокислоти Аспарагіну на аспарагінову кислоту та амоній. Нестача Аспарагіну в крові призводить до інгібування синтезу білку, синтезу ДНК та синтезу РНК, зокрема, в лейкоцитних бластних клітинах, не здатних до синтезу Аспарагіну, через що відбувається їх апоптоз.

ПОКАЗАННЯ: Онкаспар® показаний як компонент антинеопластичної комбінованої терапії при гострому лімфатичному лейкозі (ПЛЛ) у дітей від народження до 18 років, а також дорослих пацієнтів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Реакції гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини; печінкова недостатність тяжкого ступеня (рівень білірубину у > 3 рази перевищує верхню межу норми [ВМН]; трансамінази – у > 10 разів вищий за ВМН); серйозний тромбоз в анамнезі при проведенні попередньої терапії із застосуванням Аспарагінази та пегаспаргази в анамнезі, в тому числі панкреатит, пов'язаний із попередньою терапією із застосуванням Аспарагінази; серйозні геморагічні події в анамнезі, пов'язані із попередньою терапією із застосуванням Аспарагінази.

ВЗАЄМОДІЯ: Викликане пегаспаргазою зниження вмісту білків у сироватці крові може збільшувати токсичний вплив інших лікарських засобів, які зв'язуються із білками. Взаємодія метотрексату та цитарабіну з препаратом Онкаспар® може розширяться: їх попереднє застосування може синергетично підсилити дію пегаспаргази. Пегаспаргаза може перешкодити метаболічному перетворенню та виведенню інших лікарських засобів, через вплив на синтез білків та функції печінки, а також при комбінованому застосуванні з іншими хімотерапевтичними засобами, здатними до взаємодії з СУР-ферментами. При застосуванні препарату Онкаспар® можливе копіювання вмісту факторів коагуляції. Це може сприяти розвитку тенденції до кровотечі та/або тромбозу. Отже, слід бути обережним при одночасному застосуванні антикоагулянтів, таких, як кумарин, гепарин, дипіридамол, ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні препарати, або при одночасному введенні хімотерапії із застосуванням метотрексату, даунорубіцину та кортикостероїдів. У разі одночасного введення глюкокортикоїдів (наприклад, преднізону) та пегаспаргази зміни параметрів коагуляції (зниження вмісту фібриногену та дефіциту антитромбіну III, AT III) можуть бути більш істотними. Пегаспаргаза може підвищити ризик виникнення глюкокортикоїд-індукованого остеонекрозу у дітей та підлітків при одночасному застосуванні обох препаратів, з більш високою частотою виникнення у дітей, через потенційно вищий ризик впливу дексаметазону. При введенні вінкристину безпосередньо до або одночасно із пегаспаргазою, токсичний вплив останньої може збільшитися. При введенні засобу Онкаспар® перед вінкристином можливе збільшення нейротоксичного впливу вінкристину. Отже, вінкристин слід вводити прийнятні за 12 годин до введення засобу Онкаспар®, для мінімізації токсичного впливу. Непряма взаємодія пегаспаргази та оральних контрацептивів не може бути виключена, через гепатотоксичний вплив пегаспаргази, внаслідок чого можливе зниження виведення печінкою оральних контрацептивів. Отже, одночасне застосування препарату Онкаспар® та оральних контрацептивів не рекомендується. Жінкам дітородного віку слід використовувати інші методи контрацепції, відмінні від оральних контрацептивів. Одночасна вакцинація живими вакцинами може підвищувати ризик тяжких інфекцій, зумовлений імуносупресивною активністю пегаспаргази, наявність осередкової захворювання та комбінованої хімотерапії. З огляду на це, вакцинацію живими вакцинами слід проводити не раніше, ніж через 3 місяці після завершення повного курсу антилейкемічної терапії.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ: Антитіла до аспарагінази. Наявність антитіл до аспарагінази може бути асоційованою із низькою активністю аспарагінази внаслідок потенційної нейтралізуючої активності цих антитіл. Реакції гіперчутливості: Реакції гіперчутливості до пегаспаргази, в тому числі із загрозливою для життя анафілаксією, можливі в період терапії, в тому числі у пацієнтів з відомою реакцією підвищеної чутливості до препаратів аспарагінази, отри-

маних з *E. coli*. Провести премедикацію пацієнтів за 30–60 хв. до застосування препарату Онкаспар® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Іншими реакціями гіперчутливості можуть бути ангіоневротичний набряк, набряк губ, набряк повік, еритема, зниження артеріального тиску, бронхоспазм, задишка, свербіж та висипання. У випадку серйозної реакції гіперчутливості до препарату, застосування засобу Онкаспар® слід припинити.

Вплив на підшлункову залозу: При застосуванні препарату Онкаспар® повідомлялось про випадки панкреатиту, в тому числі геморагічного або некротизуючого з летальними наслідками. Пацієнтів слід інформувати щодо ознак та симптомів панкреатиту, який, при відсутності лікування, може стати причиною летальних випадків. При підозрі на панкреатит подальше застосування препарату Онкаспар® слід припинити; якщо діагноз панкреатит підтверджений, поновлювати застосування засобу Онкаспар® не слід. Коагулопатія: Можливе виникнення тромбозу серйозного ступеня, в тому числі з тромбозом сагітального синусу у пацієнтів, які отримують пегаспаргазу. Застосування препарату Онкаспар® пацієнтами із тромбозом серйозного ступеня необхідно припинити. Необхідний моніторинг параметрів коагуляції до початку терапії, періодично в період терапії та після її завершення. Остеонекроз: При застосуванні глюкокортикоїдів, остеонекроз (аваскулярний некроз) є можливим ускладненням гіперкоагуляції, яке спостерігається у дітей та підлітків, з більшою частотою виникнення у дітей. Тому рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів дитячого та підліткового віку для виявлення будь-яких клінічних ознак/симптомів остеонекрозу. На основі клінічної оцінки та оцінки користі/ризик для індивідуального пацієнта. Вплив на печінку: Комбінована терапія із застосуванням препарату Онкаспар® та інших засобів гепатотоксичної дії може призвести до гепатотоксичності тяжкого ступеня. Слід бути обережними при застосуванні засобу Онкаспар® в комбінації із засобами гепатотоксичної дії, зокрема, при наявності порушення функцій печінки. Необхідний моніторинг пацієнтів для своєчасного виявлення змін параметрів функцій печінки. Вплив на центральну нервову систему: Комбінована терапія із застосуванням препарату Онкаспар® може завдати токсичного впливу на центральну нервову систему. Повідомлялось про випадки енцефалопатії (в тому числі синдромом задньої обертотної лейкоенцефалопатії). Онкаспар® може спричиняти ознаки та симптоми з боку центральної нервової системи у вигляді сонливості, сплутаного стану свідомості, конвульсій. Необхідний ретельний моніторинг для виявлення таких симптомів, зокрема, якщо Онкаспар® застосовують одночасно із лікарськими засобами нейротоксичної дії (такими, як вінкристин та метотрексат). Мієлосупресія: Пегаспаргаза може викликати мієлосупресію, прямо або опосередковано. Отже, застосування препарату Онкаспар® може підвищити ризик інфекцій. Гіперамоніємія: Аспарагіназа сприяє швидкому перетворенню аспарагіну на глютаміну на аспарагінову кислоту та глютамінову кислоту, із виділенням амонію в якості спільного побічного продукту обох реакцій. Внутрішньовенне введення аспарагінази, таким чином, може викликати значне підвищення рівня амонію після введення. Симптоми гіперамоніємії часто носять транзиторний характер та можуть включати: нудоту, блювання, головний біль, запаморочення та шкірні висипання. У тяжких випадках можливий розвиток енцефалопатії з ураженням печінки або без нього, зокрема, у пацієнтів старшого віку, які можуть загрожувати життю або призводити до летального випадку. При наявності симптомів гіперамоніємії необхідний ретельний моніторинг вмісту амонію. Контрацепція: Слід застосовувати ефективний метод контрацепції в період терапії препаратом Онкаспар® та протягом шістьох місяців після завершення терапії. Вміст натрію: Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну дозу, тобто практично вільний від натрію.

ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДЮ: Жінки дітородного віку / Контрацепція для чоловіків та жінок: Чоловікам та жінкам слід використовувати ефективні методи контрацепції в період лікування та протягом прийнятних шістьох місяців після завершення терапії із застосуванням препарату Онкаспар®. Жінкам дітородного віку слід використовувати метод контрацепції, відмінний від оральних контрацептивів. Вагітність: Не слід застосовувати в період вагітності. Годування груддю: Годування груддю слід припинити на період терапії препаратом Онкаспар® і його не слід поновлювати аж до завершення лікування цим препаратом. Фертильність: Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Повідомлялось про такі побічні реакції у пацієнтів, які отримували Онкаспар® з іншими хімотерапевтичними лікарськими засобами: сонливість, сплутаність свідомості, запаморочення, неперитомість, судороги. Пацієнтам, які отримують Он-

каспар®, рекомендується не керувати транспортними засобами та не працювати за механізмами, якщо у них наявні або інші побічні реакції, які впливають на здатність керувати транспортними засобами та роботу за механізмами. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Онкаспар® призначається та вводиться виключно лікарями та/або спеціалістами галузі охорони здоров'я, які мають досвід застосування антинеопластичних лікарських засобів. Препарат слід вводити виключно в лікарні, в якій наявне належне реанімаційне обладнання. Онкаспар®, як правило, застосовують у складі комбінованої хімотерапії, разом з іншими антинеопластичними засобами. Рекомендована премедикація. Необхідно провести премедикацію пацієнтів парацетамолом, блокаторами H<sub>1</sub>-рецепторів (наприклад, дифенгідрамін) та блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторів (наприклад, фамотидин) за 30–60 хв. до застосування препарату Онкаспар® для зниження ризику та ступеня тяжкості як інфузійних реакцій, так і реакцій гіперчутливості. Діти та дорослі віком <21 року: Рекомендована доза для пацієнтів з площею поверхні тіла (ППТ [BSA]) ≥ 0,6 м<sup>2</sup> та віком ≤ 21 років становить 2500 МО пегаспаргази (еквівалент 3,3 мл засобу Онкаспар®/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні 14 днів. Для дітей з площею поверхні тіла < 0,6 м<sup>2</sup> доза становить 82,5 МО пегаспаргази (еквівалентно 0,1 мл засобу Онкаспар®/кг маси тіла кожні 14 днів. Дорослі віком >21 років: Якщо лікар не призначає інакше, рекомендована доза для дорослих віком >21 років становить 2000 МО пегаспаргази (еквівалентно 2,67 мл засобу Онкаспар®/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла кожні 14 днів. Онкаспар® слід вводити в формі внутрішньовенної (в/в) ін'єкції або внутрішньовенної (в/в) інфузії. При меншій об'ємній перевазі слід надавати внутрішньовенною способом введення. При введенні препарату Онкаспар® внутрішньовенною, об'єм ін'єкції в одну ділянку не повинен перевищувати 2 мл для дітей та підлітків та 3 мл для дорослих. Якщо потрібно ввести більший об'єм, дозу слід розподіляти та вводити у кілька ділянок. Тривалість внутрішньовенної інфузії засобу Онкаспар®, як правило, становить від 1 до 2 годин, засіб вводять після розведення в 100 мл натрію хлориду, концентрацією 9 мг/мл (0,9%) розчині для ін'єкцій або 5% розчині глюкози. Не слід вводити інші лікарські засоби через одну внутрішньовенну систему під час введення засобу Онкаспар®.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ: ПОВІЧНІ РЕАКЦІЇ: Дуже часто: фебрильна нейтропенія, реакції підвищеної чутливості, кропив'янка, анафілактична реакція, зниження апетиту, гіперлікемія, емболія, панкреатит, діарея, абдоминальний біль, нудота, шкірні висипання, зниження маси тіла, гіпоальбунемія, збільшення рівня аланіну амінотрансферази, збільшення рівня аспартат амінотрансферази, гіпертригліцеридемія, зниження рівня фібриногену в крові, збільшення рівня ліпази, збільшення рівня аліламілази, збільшення часткового активованого тромбопластичного часу, підвищення рівня пірибутиру в крові. Часто: інфекційні захворювання, сепсис, анемія, коагулопатія, гіперлікемія, гіперхлорестеремія, судороги, периферична моторна нейропатія, неперитомість, тромбоз, гіпоксія, блювання, стоматит, асцит, гепатотоксичність, стеатоз печінки, біль в кінцівках, збільшення протромбінового часу, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення, гіпокаліємія, збільшення холестерину в крові, гіпофібриногенемія, збільшення вмісту гамма-глутамілу трансферази. Рідко: синдром задньої обертотної лейкоенцефалопатії, некротизуючий панкреатит, геморагічний панкреатит, некроз печінки, жовтяниця, застій жовчі, печінкова недостатність. Частота невідома: недостатність кісткового мозку, анафілактичний шок, діабетичний кетоацидоз, гіполікемія, остеонекроз, сплутана свідомість, сонливість, тремор, інсулт, крововилив, тромбоз верхнього сагітального синусу, псевдокіста підшлункової залози, паротит, токсичний епідермальний некроліз, гостра ниркова недостатність, пірексія, збільшення рівня сечовини в крові, антитіла до пегаспаргази, зниження кількості нейтрофілів, зниження кількості тромбоцитів, гіперамоніємія.

УПАКОВКА: По 3750 МО у флаконі; по 1 флакону в коробці з маркуванням українською мовою; по 3750 МО у флаконі з маркуванням іноземною мовою; по 1 флакону в стандартно-експортній упаковці з маркуванням іноземною мовою, яка міститься в коробці з маркуванням українською мовою; по 3750 МО у флаконі з маркуванням іноземною мовою; по 1 флакону в коробці з маркуванням іноземною мовою зі стікером українською мовою.

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ\*: За рецептом.

ВИРОБНИК\*: Лабораторії Серв'є Індастрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

\*Детальна інформація вилдана в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОНКАСПАР® Р/п № UA/18776/01/01; Наказ МОЗ України №1768 від 20.08.2021, зміни внесено Наказ МОЗ України № 2258 від 15.12.2022 р.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

**SERVIER**  
moved by you

Імпортер: товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»: 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41.  
Для додаткової інформації відвідайте сайт: [www.servier.ua](http://www.servier.ua)  
Copyright © 2023 рік. ТОВ «Серв'є Україна». Всі права захищені.  
OSP-C1-2 (2023-2025, 2 years)-20