



№ 3 (89) 2024 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634



Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія

Кандидат медичних наук

Назар Лукавецький

Скринінг раку легені та його найсучасніші алгоритми

Читайте на сторінці 8

Кандидат медичних наук

Андрій Безносенко

Онкологічні наслідки ожиріння у жіночій популяції: від механізмів до профілактики

Читайте на сторінці 34

Міжнародні рекомендації

ASCO

Вакцинація онкохворих дорослих

Читайте на сторінці 14

Актуальна тема

День людей з історією раку: нас більше, ніж здається

Читайте на сторінці 2

Уніфікований клінічний протокол

Базальноклітинний рак шкіри

Читайте на сторінці 27

Лінпарза
олапариб
таблетки 150 мг

МОЖЛИВІСТЬ...

МРІЯТИ
ЛІНПАРЗА в терапії розповсюдженого раку яєчників¹

ПЕРЕОСМИСЛИТИ
ЛІНПАРЗА в ад'ювантній терапії раннього HER2-негативного раку грудної залози з гермінальною мутацією гена BRCA¹

ПРОТИСТОЯТИ
ЛІНПАРЗА в терапії метастатичної аденокарциноми підшлункової залози з гермінальною мутацією гена BRCA¹

БОРОТИСЯ
ЛІНПАРЗА в терапії метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози¹

... І ПОВІРИТИ В СЕБЕ

Ген BRCA (англ. Gen breast cancer) – ген раку молочної залози; HER2 (англ. human epidermal growth factor receptor 2) – рецептор епідермального фактору росту, тип 2.
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA). Реєстраційне посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ № 1946 від 10.11.2023. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). **Склад:** діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарibu. **Фармакологічна група:** Антипроліферативні та імуномодулюючі лікарські засоби. Інші антипроліферативні засоби. Олапариб. Код АТХ L01XK01. **Фармакологічні властивості.** Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімерази людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії або новими гормональними препаратами (НГП). **Показання.** **Рак яєчників.** Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. **Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для:** підтримуючого лікування дорослих пацієнток із поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією гена BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. **Рак молочної залози.** Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантної лікування дорослих пацієнток із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію; засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнток з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало провадитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути проведено лікування під час або після проведення ім'ю попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Аденокарцинома підшлункової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратами платини в межах монотерапії чи у комбінації з бевацизумабом та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату; у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із мКРРПЗ та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування хіміотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** На тлі терапії лікарським засобом Лінпарза спостерігалися побічні реакції легкого або помірного ступеня тяжкості (ступеня 1 або 2 за Загальними критеріями визначення термінології для позначення побічних явищ [CTCAE]), які не вимагали припинення застосування. Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10%), були нудота, втома/астенія, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, нейтропенія, дисгевзія, кашель, лейкопенія, запаморочення, задиханість та диспнея. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом для лікування раку яєчників або у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізоном для лікування раку передміхурової залози, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки комбінації з бевацизумабом та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату; у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із мКРРПЗ та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування хіміотерапії. **Спосіб застосування й дози.** Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом – 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з мієлоупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Для отримання детальної інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.** Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері; по 7 блістерів в картонній коробці. **Реєстраційне посвідчення** UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025.

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 фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-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/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України № 1946 від 10.11.2023. ЛІНПАРЗА – торговельна марка, власність компанії Астразенека. © AstraZeneca 2024.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Астразенека Україна», 04050, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5 поверх, тел.: +38 044 391 52 82, факс: +38 044 391 52 81.



День людей з історією раку: нас більше, ніж здається

Щорічно, у першу неділю червня, відзначається Міжнародний день людей з історією раку (Cancer Survivors Day). Ця подія має особливе значення для осіб, які зіткнулися з онкологічним захворюванням та проходять або пройшли складний шлях боротьби з ним.

В Україні кількість людей з історією раку перевищує 1 мільйон, а онкологічні захворювання посідають друге місце за поширеністю серед усіх хвороб. Ці статистичні дані підкреслюють масштаб проблеми та необхідність приділяти особливу увагу підтримці та допомозі онкопацієнтам.



В команді колег і однодумців, 2021 р.



Перший День людей з історією раку в Україні, 2019 рік

День людей з історією раку був запроваджений у США 5 червня 1988 року. Поступово цей день став традиційним у багатьох країнах світу. Ключовою метою були вшанування та визнання людей, які пережили рак, підтримка їхнього шляху до одужання і покращення якості життя після лікування. Цей день запроваджений для того, щоб показати, що рак може бути переможений і що люди, які постраждали від цієї хвороби, є живими прикладами сили, витримки та надії.

Фонд підтримки дорослих онкопацієнтів Inspiration Family вже шостий рік відзначає День людей з історією раку в Україні. Щороку фонд проводить різноманітні заходи як онлайн, так і офлайн для онкопацієнтів на всіх етапах лікування або в ремісії, а також для їхніх близьких та всіх, хто причетний до лікування та підтримки. Метою цього дня є також привернення уваги суспільства, держави і медичної спільноти до проблем, з якими

стикаються онкопацієнти, та підвищення якості медичної допомоги, підтримки й реабілітації для цих людей. Він спонукає до створення пацієнтоцентричної системи охорони здоров'я, де увага приділяється не лише самому лікуванню раку, а й підтримці після лікування та покращенню якості життя пацієнтів.

Громадські організації, зокрема Громадська спілка «Коаліція онкопацієнтів України», до складу якої входить Благодійний фонд Inspiration Family, запропонували офіційно відзначати День людей з історією раку в першу неділю червня. 15 грудня 2021 року Кабінет Міністрів України затвердив проєкт відповідного документа.

Сьогодні поняття «людина з історією раку» має широке значення і застосовується до будь-кого, хто зіткнувся з діагнозом рак, незалежно від стадії захворювання, етапу лікування або перебігу хвороби. Це визначення охоплює людей, які перебувають на активному лікуванні, тих, хто завершив лікування і перебуває в ремісії, а також тих, у кого розвинувся рецидив. Крім того, термін «людина з історією раку» також включає близьке оточення онкопацієнта – сім'ю, друзів, колег та інших людей, які так чи інакше стали частиною цієї історії. Вони можуть бути доглядачами, надавати емоційну підтримку, допомагати в організації лікування або просто бути поруч у складні моменти.

Розширення визначення «людина з історією раку» відображає розуміння того, що рак впливає не лише на самого пацієнта, а й на його оточення. Близькі люди

Важливо зауважити, що започаткування Дня людей з історією раку є потужним сигналом від держави, що визнає проблеми, з якими стикаються вразливі групи населення, і надає їм належну увагу навіть у період війни. Одне з головних завдань цього дня – зробити потреби дорослих онкопацієнтів і їхніх близьких видимими, залучити увагу до пацієнтоцентричного підходу та покращення якості життя під час і після лікування. Пацієнти потребують не лише доступу до медичних послуг, пов'язаних із прямим лікуванням раку, а й супровідної підтримки, що не менш важлива для забезпечення повноцінного життя.

У 2022 році в рамках Дня людей з історією раку була проведена соціальна акція. На Михайлівській площі відбулася подія, в якій могли взяти участь усі охочі. Відомий фотограф Андрій Кузьмін робив портрети всіх, хто бажав висловити свою підтримку онкопацієнтам. На захід прийшли самі пацієнти, їхні друзі й родичі, лікарі та представники благодійних і громадських організацій у сфері охорони здоров'я. До акції також долучилися перехожі. Усі активності, як онлайн, так і офлайн, проводилися під гаслом «Також потребуємо допомоги» (#NeedHelpToo). Організатори використали як символ два знаки оклику «!!», щоб підкреслити важливість видимості онкопацієнтів під час війни.

У 2023 році День людей з історією раку було відзначено пікніком у Ботанічному



Повертаємо смак до життя, 2020 рік

хворого часто переживають емоційне навантаження, стрес, зміни в способі життя та інші виклики, пов'язані з діагнозом рак.

Визнання ролі та потреб близького оточення онкопацієнта є важливим кроком у наданні всебічної підтримки та створенні сприятливого середовища для боротьби з раком. Це може включати психологічну допомогу, групи підтримки, інформаційні ресурси та інші форми допомоги, спрямовані не лише на самого пацієнта, а й на його близьких.



Тренінги на природі як важлива частина реабілітації пацієнтів, 2023 рік



саду імені академіка Олександра Фоміна, завдяки підтримці Київського національного університету імені Т. Шевченка. Захід зібрав понад 185 гостей, 20 волонтерів та 16 спікерів, які проводили майстер-класи, воркшопи, лекції та активності для дітей і дорослих. Це свідчить про зростання популярності та значущості цієї ініціативи в українському суспільстві.

Цьогорічний День людей з історією раку відзначається низкою заходів по всій країні. Люди діляться своїми історіями в соціальних мережах, використовуючи хештег #NCSD2024 та відмічаючи сторінку фонду Inspiration Family. Лікарі розповідають надихаючі історії про своїх пацієнтів та наголошують на важливості людиноцентричної медичної допомоги. У різних регіонах України проводяться зустрічі груп підтримки, фотосесії, прогулянки, пікніки та майстер-класи, організовані місцевими спільнотами.

Фонд Inspiration Family також організовує центральний захід у Києві в кінці червня, запрошуючи людей з історією раку взяти участь як гостей або волонтерів. Фонд готовий надати поради та підтримку тим, хто бажає провести подібні заходи у своїх містах.

Цей день стає свідченням того, що рак в Україні може бути подоланим, і має на меті зменшення смертності, дестигматизацію онкології та стимулювання людей звертатися до лікарів своєчасно для профілактичних оглядів або за наявності симптомів. Відзначення Дня людей з історією раку сприяє формуванню культури підтримки онкопацієнтів у суспільстві та мотивує активних громадян надавати благодійну допомогу онкопацієнтам, зокрема дорослим.



День людей з історією раку має на меті зменшити стигматизацію, пов'язану з раком, і спонукає до розуміння та співчуття до онкопацієнтів. Цей день нагадує, що люди з історією раку – сильні та повноцінні члени суспільства, які потребують підтримки, розуміння та поваги.

У 2024 році в еру цифрових технологій є **нові можливості зробити цей день особливим та значущим.**

- Поділіться своєю історією в соціальних мережах**
 Розкажіть у своїх соціальних мережах про близьку людину, яка перемогла рак або зараз проходить лікування. Підкресліть її силу, мужність та досягнення у боротьбі з недугою. Використовуйте хештеги #NCSD2024, #МояІсторіяРаку або #muscancerstoryua, щоб ваша історія стала частиною глобальної онлайн-розмови та надихнула інших.
- Підвищуйте обізнаність онлайн**
 Використовуйте свої онлайн-платформи, щоб поширювати інформацію про життя після лікування раку. Діліться історіями успіху, корисними ресурсами та порадами. Створюйте привабливий візуальний контент, такий як інфографіки та відео, щоб ваше повідомлення було більш доступним.
- Приєднуйтесь до онлайн-заходів**
 У 2024 році багато заходів до Дня людей з історією раку можуть відбуватися онлайн. Шукайте віртуальні зустрічі груп підтримки, вебінари, онлайн майстер-класи та інші події. Якщо у вашому регіоні немає таких ініціатив, організуйте власну онлайн-подію, де люди з історією раку зможуть поділитися своїм досвідом і знайти розуміння.
- Підтримайте організації онлайн**
 Підтримайте діяльність пацієнтських організацій, які невтомно працюють для покращення життя людей з історією раку. Поширюйте інформацію про їхні ініціативи в соціальних мережах, щоб залучити більше людей до підтримки спільноти онкопацієнтів.

Отже, метою Дня людей з історією раку є визнання, підтримка та надання надії онкопацієнтам, підвищення якості медичної допомоги, зменшення стигматизації і формування сприятливого середовища для онкопацієнтів у суспільстві. Широке використання хештегів #МояІсторіяРаку та #NCSD2024 допомагає знайти надихаючі історії від людей, які перебувають у ремісії.

Підготувала **Анна Хиць**

✂ 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?
.....

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-клінічного відділу торакоабдомінальної онкології клініки онкохірургії 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 та онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
- 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. Пасєчнікова**, 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 НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут 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 НАН України
- В.Ф. Чехун**, д. мед. н., професор, академік НАН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН 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

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

Редакціяa.khyts@health-ua.com

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відділ маркетингуchapyzhenko@health-ua.com

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Відділ передплатиpodpiska@health-ua.com

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

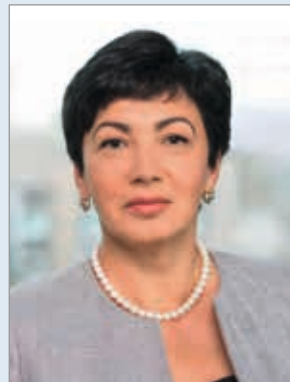
Газету віддруковано: ТОВ «КЛІН ФЛЕТ»

Вул. Жиланська, буд. 48, м. Київ
Підписано до друку липень 2024 р.
Замовлення № 0500624.

Загальний наклад **10 200** прим.
Юридично підтверджений наклад.

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

ВІТАЄМО З ДНЕМ НАРОДЖЕННЯ!



У травні святкувала свій день народження генеральна директорка ДНП «Національний інститут раку» **Олена Володимирівна Єфіменко**. Редакція Медичної газети «Здоров'я України» висловлює щирі вітання Олені Володимирівні з нагоди цієї події та приєднується до всіх світлих побажань колективу ДНП «Національний інститут раку». Зичимо Вам неймовірного щастя, здоров'я та безмежного процвітання. Нехай Ваші мрії здійснюються, а робота приносить задоволення та вдячність. Ви заслуговуєте на всі найкращі речі у світі!

Нехай Вас завжди супроводжує доля української героїні, яка несе у собі мудрість наших предків і працює на благо нашої держави. Навіть у небезпечні часи Ви не здаєтеся, а навпаки виступаєте з силовим запалом і вирішуєте найскладніші завдання. Під Вашим керівництвом ми ростемо і розвиваємося, досягаємо нових висот. Продовжуйте свою неймовірну подорож у ролі керівника з силою та впевненістю. Щиро дякуємо Вам за чудове керівництво, мудрість та нашу спільну працю.

Ви розумієте важливість кожного члена команди та створюєте атмосферу взаєморозуміння і співпраці. Ваша присутність надає нам надію та впевненість у майбутньому. Ви стоїте попереду, захищаючи наші цінності і безпеку. Ваше керівництво виявляється не тільки у робочих питаннях, а й у підтримці та піклуванні про нас. Ви – наша надія, приклад сили та елегантності.

*Колектив ДНП «Національний інститут раку»
та редакція Медичної газети «Здоров'я України»*

АКТУАЛЬНО

11 червня – Всесвітній день боротьби з раком передміхурової залози



Розповідаємо про захворювання та безоплатні медичні послуги, які передбачені Програмою медичних гарантій.

Рак передміхурової залози – це злоякісне новоутворення, що розвивається з епітелію передміхурової залози та вважається одним із найпоширеніших онкологічних захворювань у чоловіків.

На сьогодні точні причини цієї патології невідомі, проте фахівці пов'язують розвиток онкологічного захворювання передміхурової залози з такими факторами:

- вік старше 50 років;
- спадковість;
- ожиріння або надлишкова маса тіла;
- урогенітальні інфекції;
- спосіб життя (малорухливий, наявність шкідливих звичок).

Найчастіше захворювання розвивається повільно і без виражених симптомів, що ускладнює його своєчасне виявлення. **Важливо негайно звернутися до сімейного лікаря, якщо у пацієнта виникають такі симптоми:**

- утруднене сечовипускання;
- біль у спині;
- біль у стегні чи ділянці таза.

Сімейний лікар оцінить стан здоров'я пацієнта і за потреби направить на аналізи й обстеження або на консультацію до лікаря-уролога.

Рак передміхурової залози діагностують за допомогою таких досліджень:

- аналіз крові на простатичний специфічний антиген;
- пальцеве ректальне дослідження;
- магнітно-резонансна томографія;
- біопсія.

Усі необхідні дослідження та консультації спеціалістів за направленням сімейного лікаря є безоплатними.

Важливо пам'ятати, що рання діагностика раку передміхурової залози значно підвищує шанси на успішне лікування, яке буде призначене після встановлення діагнозу.

Медична допомога при онкологічних захворюваннях, включаючи рак передміхурової залози, надається безоплатно в межах Програми медичних гарантій і включає такі пакети:

- хірургічні операції дорослим і дітям у стаціонарних умовах;
- хіміотерапія та супровід дорослих і дітей з онкологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах;
- променеве лікування та супровід дорослих і дітей з онкологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах.

Під час лікування для пацієнта безоплатні всі необхідні лабораторні й інструментальні дослідження, консультації лікарів, проведення хірургічних втручань, променева та хіміотерапія, препарати з Національного переліку основних лікарських засобів, харчування при лікуванні в умовах стаціонару.

<https://nszu.gov.ua>

З М І С Т

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Іксазоміб + леналідомід + дексаметазон при рецидивуючій /рефрактерній множинній мієломі: значення попередньої рефрактерності до леналідоміду та інгібіторів протеасом За результатами об'єднаного аналізу дослідження INSURE	11-12
Раціоналізація терапії гострого мієлоїдного лейкозу: міркування експертів щодо оновленого стандарту медичної допомоги С.В. Клименко, І.Р. Гартовська, О.В. Лисиця	15
Гостра мієлоїдна лейкемія з <i>IDH1</i> -мутацією – що нового в лікуванні За результатами дослідження <i>AGILE</i>	20-21
Пегаспарагіназа та менеджмент токсичності у терапії гострої лімфобластної лейкемії С.В. Клименко, М.В. Адиров, О.А. Істомін	24-25

ГЕМАТОЛОГІЯ

Рідкісні спадкові та набуті геморагічні діатези: від патогенезу до персоналізованої терапії Н.Л. Глушко	23
--	----

ОНКОЛОГІЯ

Таргетний препарат Тібсово для лікування гострої мієлоїдної лейкемії та холангіокарциноми зареєстрований в Україні	5
Вакцинація онкохворих дорослих Настанова Американського товариства клінічної онкології	14
Місце гепатопротекторів у лікуванні пацієнтів з токсичним медикаментозним ураженням печінки на тлі поліхіміотерапії О.О. Ковальов	17
Базальноклітинний рак шкіри Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги	27-31
Онкологічні наслідки ожиріння у жіночій популяції: від механізмів до профілактики А.П. Безносенко	34

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Комплексний підхід до лікування злоякісних новоутворень малого таза: хірургічне втручання, хіміотерапія і таргетна терапія Н.А. Володько, А.Є. Крижанівська, Р.Р. Ярема та ін.	6-7
Менеджмент вагінальної інтраепітеліальної неоплазії Рекомендації Європейського товариства онкогінекологів (ESGO) / Міжнародного товариства з вивчення вульвовагінальних захворювань (ISSVD) / Європейської колегії з вивчення захворювань вульви (ECSVD) / Європейської федерації кольпоскопії (EFC) 2023 року	18-19

АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

Скринінг раку легені та його найсучасніші алгоритми Н.О. Лукавецький	8-9
---	-----

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

День людей з історією раку: нас більше, ніж здається	2-3
Конференція з міжнародного медичного партнерства: підсумки та перспективи співпраці	13

РЕЛІЗ

Таргетний препарат Тібсово для лікування гострої мієлоїдної лейкемії та холангіокарциноми зареєстрований в Україні

Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 908 «Про державну реєстрацію, перереєстрацію лікарських засобів та внесення змін до реєстраційних матеріалів лікарських засобів, які зареєстровані компетентними органами Сполучених Штатів Америки, Швейцарської Конфедерації, Японії, Австралії, Канади, Європейського Союзу» від 28.05.2024 р. в Україні зареєстрований інноваційний препарат Тібсово (Tibsovo), реєстраційне посвідчення UA/20476/01/01.

Компанією «Серв'є» було зареєстровано Тібсово (івосиденіб) для застосування у комбінації з азацитидином, призначений для лікування дорослих пацієнтів із вперше виявленою гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ) та мутацією ізоцитрат-дегідрогенази-1 (*IDH-1*) R132, яким не може бути проведена стандартна індукційна хіміотерапія, а також у монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з місцево-поширеною або метастатичною холангіокарциномою й мутацією *IDH-1* R132, котрі попередньо пройшли щонайменше одну лінію системної терапії.

Івосиденіб є інгібітором мутантного ферменту *IDH-1*. Мутантна *IDH-1* перетворює альфа-кетоглутарат (α -KG) у 2-гідроксиглутарат (2-HG), який блокує клітинну диференціацію і сприяє онкогенезу як у гематологічних, так і в негематологічних злоякісних новоутвореннях. У пацієнтів із гематологічними злоякісними пухлинами та холангіокарциномою з мутованою *IDH-1* застосування багаторазового режиму дозування івосиденібу 500 мг на добу знизило концентрацію 2-HG у плазмі крові до рівнів, наближених до тих, що спостерігалися у здорових осіб. У кістковому мозку пацієнтів із гематологічними злоякісними пухлинами та в біоптатах пухлини пацієнтів із холангіокарциномою середнє зниження (% коефіцієнта варіації) концентрації 2-HG становило 93,1% (11,1%) і 82,2% (32,4%) відповідно.

Використання при вперше виявленій ГМЛ у комбінації з азацитидином. Ефективність і безпеку Тібсово оцінювали в рандомізованому багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (AG120-C-009) за участю 146 дорослих пацієнтів з ГМЛ і мутацією *IDH-1*, які раніше не отримували лікування та яким інтенсивна індукційна хіміотерапія не підходила. Результати оновленого аналізу загальної виживаності (ЗВ), проведеного за даними 64,2% (N=95) випадків, підтвердили перевагу Тібсово в комбінації з азацитидином порівняно з плацебо в комбінації з азацитидином щодо ЗВ: медіана ЗВ становила 29,3 проти 7,9 міс відповідно (BP 0,42; 95% ДІ 0,27-0,65).

Попередньо лікована місцево-поширена або метастатична холангіокарцинома. Ефективність Тібсово оцінювалась у ході рандомізованого (2:1) багатоцентрового подвійного сліпому плацебо-контрольованого дослідження III фази (дослідження AG120-C-005) за участю 185 дорослих пацієнтів із місцево-поширеною або метастатичною холангіокарциномою з мутацією *IDH-1* R132 і прогресуванням захворювання принаймні після одного, але не більше двох попередніх режимів терапії, включаючи щонайменше одну схему лікування на основі гемцитабіну або 5-фторурацилу, та очікувана виживаність яких становила ≥ 3 міс. Пацієнти були рандомізовані для отримання Тібсово перорально в дозі 500 мг один раз на добу або відповідного плацебо до прогресування захворювання чи розвитку неприйнятної токсичності. Рандомізацію було стратифіковано за кількістю попередніх режимів терапії (один або два). Пацієнти, які були рандомізовані для отримання плацебо, мали можливість перейти на препарат Тібсово після задокументованого рентгенологічного прогресування захворювання за оцінкою дослідника. Медіана виживаності без прогресування (первинна кінцева точка) у групі пацієнтів, що отримували Тібсово, становила 2,7 порівняно з 1,4 міс у групі плацебо (BP 0,37; 95% ДІ 0,25-0,54). Медіана ЗВ (вторинна кінцева точка) у групі Тібсово становила 10,3 проти 7,5 міс у групі плацебо (BP 0,79; 95% ДІ 0,56-1,12).

Спосіб застосування та дози. Перед застосуванням Тібсово потрібне було підтвердження наявності *IDH1* R132-мутації за допомогою відповідного діагностичного тесту.

Тібсово призначений для перорального використання. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою.

ГМЛ. Рекомендована доза становить 500 мг івосиденібу (2 таблетки по 250 мг) перорально один раз на добу. Застосування івосиденібу слід розпочинати з 1-го дня першого циклу у комбінації з азацитидином у дозі 75 мг/м² площі поверхні тіла, внутрішньовенно або підшкірно, один раз на добу, з 1-го по 7-й дні кожного 28-денного циклу. Під час першого циклу лікування азацитидин слід вводити у 100% дозі. Рекомендується проведення щонайменше 6 циклів лікування.

Лікування слід продовжувати до прогресування захворювання або розвитку непереносимості.

Холангіокарцинома. Рекомендована доза становить 500 мг івосиденібу (2 таблетки по 250 мг) перорально один раз на добу. Лікування слід продовжувати до прогресування захворювання або розвитку непереносимості.

Протипоказаннями можуть бути гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини препарату й одночасне застосування цього лікарського засобу з індукторами CYP3A4 сильної дії чи дабігратаном.

Література

1. Наказ МОЗ України № 908 «Про державну реєстрацію, перереєстрацію лікарських засобів та внесення змін до реєстраційних матеріалів лікарських засобів, які зареєстровані компетентними органами Сполучених Штатів Америки, Швейцарської Конфедерації, Японії, Австралії, Канади, Європейського Союзу» від 28.05.2024. <https://moz.gov.ua>.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тібсово (Tibsovo).

Комплексний підхід до лікування злоякісних новоутворень малого таза: хірургічне втручання, хіміотерапія і таргетна терапія

Лікування онкогінекологічної патології залишається складним завданням сучасної онкології, що потребує мультидисциплінарного підходу та впровадження інноваційних терапевтичних стратегій. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Лікування пухлин малого таза» стала платформою для обміну досвідом та обговорення актуальних проблем діагностики й лікування онкогінекологічних захворювань. Особливий інтерес викликала секція «Онкогінекологія», в рамках якої провідні експерти галузі представили доповіді, присвячені сучасним підходам до терапії раку яєчника (РЯ), раку грудної залози (РГЗ), а також розбір складних клінічних випадків.



Завідувачка кафедри онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор **Наталія Антонівна Володько** у доповіді «Молекулярно-генетичне обґрунтування у персоналізованому лікуванні РЯ» підкреслила важливість впровадження сучасних молекулярно-генетичних методів для індивідуалізації лікування цього захворювання.

Вибір тактики комбінованого лікування РЯ є непростою завданням, у якому хірургічний компонент відіграє чи не найважливішу роль. Основною метою хірургічного лікування РЯ залишається повна циторедукція, тобто видалення всіх макроскопічних пухлинних вогнищ. Хірургічне втручання при РЯ не обмежується лише ділянкою таза, а часто вимагає складних інтраперитонеальних і заочеревинних операцій, які можуть охоплювати верхні відділи черевної порожнини і втручання на паренхіматозних органах. Такі операції, як стріпінг діафрагми, можуть призводити до серйозних ускладнень, зокрема пневмотораксу, особливо у пацієнок похилого віку. Визнання значення повноти циторедукції є важливим досягненням у хірургічному лікуванні поширеного РЯ, а впровадження показників якості дозволяє оцінювати ефективність лікування.

Дискусія щодо переваг первинного хірургічного втручання (upfront) або відтермінованої циторедукції триває. Очікуються результати дослідження TRUST, набір у яке завершився у 2019 році, а п'ятирічні дані спостереження будуть доступні цього року (A. Reuss, 2019). Хоча у деяких дослідженнях демонструється велика частка успішних первинних циторедукцій, в інших медіана виживаності та ефективності обох зазначених підходів приблизно однакова. Зокрема, в дослідженні SCORPIONS досягти повної циторедукції вдалося лише у 47% пацієнок при первинній циторедукції та у 77% при відтермінованій, хоча криві виживаності були близькими (A. Fagotti, 2020). Таким чином, питання обрання оптимального підходу залишається відкритим і потребує подальшого вивчення.

Критерієм вибору первинного хірургічного втручання та відтермінованої циторедукції є можливість видалення всіх макроскопічних вогнищ (CC0 – повна циторедукція), проте досягнення прогностичного значення повноти циторедукції після неoad'ювантної хіміотерапії (ХТ) є неоднозначним. У японському дослідженні GOGIC-019, яке включало близько 700 спостережень, також вивчали це питання (S. Naga, 2023). У цьому дослідженні первинну циторедукцію вдалося виконати лише у 38% випадків з досягненням CC0, а після неoad'ювантної ХТ – трохи більше ніж у 50% випадків. Проте, незважаючи на однакову тривалість безрецидивної виживаності (БРВ) в обох групах, загальна виживаність (ЗВ) була гіршою після відтермінованої циторедукції (медіана 48 міс) порівняно з первинною циторедукцією (медіана 68 міс). Ці дослідження підкреслюють необхідність подальшого вивчення оптимальної тактики лікування РЯ.

Успіх комбінованого лікування РЯ залежить не лише від результатів хірургічного втручання, а й від відповіді на ХТ. Тому так важливо визначити, чи буде пацієнтка чутливою до похідних платини, яким шляхом вводити хіміопрепарат (внутрішньовенно або інтраперитонеально) і чи варто застосовувати підтримуючу терапію. У цьому контексті рутинним для багатьох онкогінекологів стало дослідження наявності спадкових і спорадичних мутацій гена *BRCA*, оскільки є переконливі докази, що при наявності таких мутацій досягається краща відповідь похідні платини, зокрема при їх інтраперитонеальному введенні (J.A. Ledermann, 2024).

При наявності мутацій можливість застосування інгібіторів полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP) може також вплинути на результати хірургічного лікування. Підгруповий

аналіз дослідження SOLO-1, що включало пацієнок з РЯ та мутаціями *BRCA*, продемонстрував, що пацієнтки з повною циторедукцією, але без підтримуючої терапії PARP-інгібіторами мали гірші БРВ і ЗВ порівняно з тими, хто мав залишкову хворобу й отримував терапію PARP-інгібіторами (олапарибом). Ці результати ставлять під сумнів парадигму, що жодне системне лікування не може замінити або перевершити за ефективністю добре виконану циторедукцію. У пацієнок із залишковою хворобою розміром менше одного сантиметра, які отримували олапариб протягом двох років, медіана БРВ становила 29,4 міс порівняно з 15,3 міс у тих пацієнок, хто був добре прооперований, але не приймав олапариб. У підгрупі пацієнок, яким була виконана якісна операція та призначені інгібітори PARP, медіана БРВ взагалі не була досягнута (С. Mathews, 2019; P. DiSilvestro, 2020).

Впровадження терапевтичних агентів, здатних модифікувати результати хірургічного втручання, відкриває нові можливості для персоналізованого підходу до лікування РЯ. Тривалі спостереження за підгрупою пацієнок у межах дослідження SOLO-1 продемонстрували значне поліпшення БРВ у пацієнок, які отримували олапариб протягом двох років, порівняно з групою плацебо. Через п'ять років після завершення прийому олапарибу медіана БРВ була в чотири рази більшою, ніж у групі плацебо. Через сім років спостереження 67,0% пацієнок, які приймали олапариб, були живі та здорові, тоді як у групі плацебо цей показник становив лише 46,5%. Медіана ЗВ не була досягнута у групі олапарибу на відміну від групи плацебо, де майже половина пацієнок померла протягом 7 років спостереження (P. DiSilvestro, 2023).

Таким чином, результати сучасних досліджень свідчать про користь підтримуючої терапії олапарибом.



Завідувачка кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор **Анна Євстахіївна Крижанівська** присвятила доповідь еволюції підходів до лікування РЯ, ролі оптимальної циторедуктивної хірургії та перспективам застосування таргетної терапії для покращення віддалених результатів лікування.

Еволюцією підходів до першої лінії терапії РЯ стало впровадження в 1990 році комбінації карбоплатину та паклітакселу як відповідного стандарту. Це змінило підхід до системного лікування та покращило виживаність пацієнок. Сучасним стандартом ХТ є введення паклітакселу з карбоплатином через кожні три тижні, ефективність чого підтверджено у дослідженні ICON8 (A.R. Clamp, 2022). Однак, незважаючи на впровадження стандартної ХТ на основі карбоплатину та паклітакселу, ЗВ пацієнок з поширеним РЯ (II-IV стадії) залишається низькою – менше 35%. Метааналіз досліджень III фази показав, що близько 5% пацієнок є платинорефрактерними, тобто захворювання у них прогресує вже на тлі першого курсу ХТ, незважаючи на успішне хірургічне лікування з досягненням повної циторедукції (CC0; A. du Bois, 2009). Наведемо клінічні випадки платинорефрактерного та платинорезистентного РЯ.

Клінічний випадок платинорефрактерного РЯ

Пацієнтка К., 1968 року народження, з серозним РЯ IV стадії, *BRCA1/2*-негативним. Рівень онкомаркерів перед операцією: СА-125 – 5300 МО/мл, HE4 – 490,72 рМ, індекс ROMA – 96,37%. На комп'ютерній томографії (КТ) виявлено двобічні пухлини яєчників, асцит (2 л), канцероматоз плеври та лівобічний гідроторакс (10 мм). Індекс перитонеального канцероматозу (index of peritoneal carcinomatosis – PCI) становив 9.

Пацієнтці була виконана первинна циторедуктивна операція з досягненням повної циторедукції. Після операції рівень СА-125 знизився до 503 МО/мл. При контрольній КТ після операції виявлено плеврит.

В ад'ювантному режимі пацієнтка отримала ХТ за схемою паклітаксел + карбоплатин. Однак після 5-го циклу ХТ у пацієнтки з'явилися скарги на задишку та кашель. Рівень СА-125 зріс до 3112 МО/мл, а КТ показала прогресування захворювання з наявністю асциту, плевриту та метастазів у печінці.

Клінічний випадок платинорезистентного РЯ

Пацієнтка М., 1949 року народження, з серозним РЯ IV стадії, *BRCA1/2*-негативним. Перед початком лікування рівень онкомаркерів становив: СА-125 – 820,3 МО/мл, HE4 – 265,9 рМ, індекс ROMA – 93,3%. На КТ виявлено двобічні пухлини яєчників, метастатичне ураження піддіафрагмового простору та передньої черевної стінки. PCI становив 12. Також було виявлено плеврит.

Пацієнтка отримала 3 цикли неoad'ювантної ХТ за схемою паклітаксел + карбоплатин + бевацизумаб. Після цього була виконана інтервальна циторедуктивна операція з досягненням повної циторедукції. Після операції рівень СА-125 знизився до 124 МО/мл.

Пацієнтка завершила 6 циклів ад'ювантної ХТ, і рівень СА-125 на момент завершення лікування становив 19 МО/мл. Однак через 5 місяців після завершення ХТ на контрольній КТ було зафіксовано прогресування захворювання з наявністю плевриту, потовщення міжчасткової плеври й асциту. Рівень СА-125 зріс до 1056 МО/мл.

Представлені клінічні випадки демонструють два різних варіанти перебігу поширеного серозного РЯ – платинорефрактерного та платинорезистентного. Незважаючи на проведення оптимального хірургічного лікування з досягненням повної циторедукції та призначення стандартної ХТ на основі препаратів платини, в обох пацієнок відбулося раннє прогресування захворювання.

Безплатиновий інтервал є важливим прогностичним фактором при РЯ. Тривалість безплатинового інтервалу корелює з платиночутливістю пухлини й ефективністю наступних ліній терапії. Чим коротший безплатиновий інтервал, тим гірша відповідь на наступні лінії платиновмісної ХТ, коротші БРВ і ЗВ. Відповідно до сучасних даних, частота відповіді на другу лінію платиновмісної ХТ залежить від тривалості безплатинового інтервалу після першої лінії лікування. У пацієнок із коротким безплатиновим інтервалом (менше 6 міс) очікувана тривалість відповіді на наступні лінії платиновмісної ХТ є короткою, і з кожним наступним рецидивом безплатиновий інтервал скорочується. Тому у цих пацієнок необхідно розглядати альтернативні опції лікування, такі як неплатинові схеми ХТ або таргетна терапія.

Важливо також зазначити, що досягнення повної циторедукції є ключовим фактором, що впливає на прогноз пацієнок з РЯ. Результати досліджень свідчать, що наявність залишкової пухлини після операції асоціюється з гіршими показниками виживаності (A. du Bois, 2009; W.E. Winter, 2008). Тому кожен хірург, який виконує циторедуктивну операцію, повинен прагнути досягти повної циторедукції. Якщо повна циторедукція неможлива, доцільно розглянути альтернативні опції лікування, в тому числі таргетну терапію.

Після успішного хірургічного лікування та завершення ХТ у пацієнок з РЯ часто виникає питання подальшої тактики. Підтримуюча терапія – продовження лікування, яке застосовується для запобігання рецидиву, сповільнення прогресування захворювання та подовження життя пацієнок. При РЯ високого ступеня злоякісності підтримуюча терапія може включати бевацизумаб або олапариб, тоді як при низькому ступені злоякісності – ендокринну терапію (інгібітори ароматази, тамоксифен).

Визначення мутацій *BRCA* у пацієнок з РЯ важливе для вибору оптимальної стратегії лікування. У дослідженні SOLO-1 продемонстровано значне покращення БРВ у пацієнок з мутаціями *BRCA*, які приймали олапариб як підтримуючу терапію (P. DiSilvestro, 2023; K. Moore, 2018).

Отримані дані підтверджуються результатами клінічної практики. Представимо клінічний приклад успішної терапії олапарибом у підтримуючому режимі при РЯ.

Клінічний випадок платинопорушкового РЯ з мутацією *BRCA*

Пацієнтка П., 1971 року народження, з серозним РЯ IV стадії, *BRCA1/2*-позитивним. Перед операцією на КТ виявлено двобічні пухлини яєчників, асцит (5 л), правобічний гідроторакс (12 мм) і канцероматоз плеври. Індекс PCI становив 11. Рівень онкомаркерів: СА-125 – 1124 МО/мл, НЕ4 – 569,24 рМ, індекс ROMA – 81,34%.

Пацієнтці була виконана первинна циторедуктивна операція, яка включала en-block ретроградну заочеревинну гістеректомію з двобічною салпінговарієктомією, тотальну тазову перитонеотомію й оментектомію. Була досягнута повна циторедукція (R0). Після операції рівень СА-125 знизився до 203 МО/мл. Контрольна КТ після операції була виконана через 3 тижні.

В ад'ювантному режимі пацієнтка отримала 6 циклів ХТ за схемою паклітаксел + карбоплатин, які завершила через 5 міс після операції. Через 1,5 міс після ХТ пацієнтка розпочала прийом олапарибу як підтримуючу терапію, який продовжувала протягом 2 років. На сьогодні у пацієнтки зберігається ремісія захворювання.

Представлені клінічні випадки підкреслюють важливість біології пухлини для прогнозу захворювання. Незважаючи на однакову стадію захворювання та хірургічне лікування в одному центрі, результати виживаності пацієнок з платинопорушкового, платинонестійкого та платинопорушкового РЯ були різні. Це свідчить про те, що біологічні характеристики пухлини мають ключове значення для ефективності лікування та прогнозу захворювання.

Підтримуюча терапія інгібіторами PARP, зокрема олапарибом, відіграє важливу роль у лікуванні поширеного РЯ. У дослідженні SOLO-1 були включені пацієнтки з поширеним РЯ (III-IV стадія) та мутаціями *BRCA*, у яких досягнута повна або часткова відповідь на платиновмісну ХТ після циторедуктивної операції. Пацієнок рандомізували на дві групи: олапарибу та плацебо. Первинною кінцевою точкою була БРВ (P. DiSilvestro, 2023; K. Moore, 2018). Результати продемонстрували значне покращення БРВ у пацієнок, які отримували олапариб порівняно з плацебо (медіана БРВ – 56,0 проти 13,8 міс). Через 5 років 48% пацієнок у групі олапарибу не мали прогресування захворювання порівняно з лише 21% у групі плацебо. Олапариб збільшував БРВ незалежно від часу проведення циторедукції. Через 7 років спостереження 67,0% пацієнок у групі олапарибу були живі порівняно з 46,5% у групі плацебо.

У дослідженні PAOLA-1 оцінювали ефективність олапарибу в комбінації з бевацизумабом у пацієнок із поширеним РЯ та дефектом гомологічної рекомбінації (HRD). Пацієнок рандомізували на дві групи: олапариб + бевацизумаб або плацебо + бевацизумаб. Первинною кінцевою точкою була БРВ. Результати PAOLA-1 засвідчили, що олапариб + бевацизумаб покращували БРВ порівняно з бевацизумаб + плацебо в попередньо визначених підгрупах пацієнок і в підгрупах ретроспективного аналізу, включаючи пацієнок з невідомим статусом HRD. У пацієнок з HRD-позитивним статусом медіана БРВ становила 37,2 міс у групі олапариб + бевацизумаб та 17,7 міс у групі плацебо + бевацизумаб. У пацієнок з мутаціями *BRCA* медіана БРВ становила 37,2 проти 21,7 міс відповідно.

Таким чином, персоналізація лікування на основі молекулярно-генетичних характеристик пухлини й індивідуальних особливостей пацієнтки є перспективним напрямом терапії РЯ. Результати досліджень SOLO-1 та PAOLA-1 підкреслюють важливість тестування пацієнок із поширеним РЯ на наявність мутацій *BRCA* та порушень HRD для визначення кандидаток на підтримуючу терапію олапарибом.



Доцент кафедри онкології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кандидат медичних наук Роман Романович Ярема у доповіді «Сучасні підходи до хірургії рецидивуючого РЯ. Як знайти оптимальне рішення?» розглянув актуальні питання лікування рецидивного РЯ.

– РЯ – одна з найагресивніших форм раку у жінок. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, п'ятирічна виживаність пацієнок із цим захворюванням залишається на рівні 20%. Однак, попри початкову ефективність лікування, у більшості (80%) пацієнок

виникає рецидив захворювання (P.D. Iaso, 2013). Рання діагностика рецидиву РЯ має важливе значення для ефективності комбінованого лікування. Окрім клінічної маніфестації рецидиву, діагностика має базуватися на визначенні серологічних маркерів і використанні променевого методу візуалізації, таких як позитронно-емісійна томографія з КТ або спіральна КТ.

Циторедуктивна хірургія є ключовим компонентом лікування рецидивного РЯ (P. Harter, 2017). Вторинна циторедуктивна хірургія є важливим компонентом комбінованого лікування рецидивного РЯ. Однак ефективність цього підходу значною мірою залежить від повноти циторедукції, яка може варіювати. Частота повної циторедукції при рецидивному РЯ може коливатися в широких межах від 10 до 80% залежно від досвіду хірургічних центрів і селекції пацієнтів. Ці дані підкреслюють важливість проведення лікування рецидивного РЯ у спеціалізованих центрах із досвідченими командами хірургів та онкогінекологів.

У дослідженні DESKTOP III, одному з найбільших рандомізованих досліджень комбінованого лікування рецидивного РЯ, продемонстровано високий показник повної циторедукції (74%) в групі пацієнок, які отримували вторинну циторедукцію в комбінації з системною ХТ. Медіана ЗВ у цій групі пацієнок, яким виконувалася операція, склала 53,7 міс порівняно з 46,2 міс у контрольній групі, де проводилася лише ХТ (p=0,03). Однак підгруповий аналіз показав, що пацієнтки з повною циторедукцією мали значно кращу виживаність (61,9 міс) порівняно з пацієнтками з залишковою пухлиною (28,8 міс; P. Harter, 2021).

У сучасних рекомендаціях Європейського товариства медичної онкології підкреслено важливість застосування підтримуючої терапії інгібіторами PARP при рецидивному РЯ. Зокрема, прийом олапарибу забезпечував значне покращення БРВ і ЗВ у пацієнок з РЯ та мутаціями *BRCA*, а також клінічно значуще зростання виживаності при *BRCA*-негативних пухлинах. Новим стандартом є застосування підтримуючої терапії інгібіторами PARP незалежно від *BRCA*-статусу пухлини (A. Gonzalez-Martin, 2023).

Найбільшу користь від підтримуючої терапії інгібіторами PARP отримують пацієнтки з платинопорушкового серозним високозлоякісним рецидивним РЯ, особливо з тривалим безплатиновим інтервалом. Визначення *BRCA*-статусу та відповіді на платиновмісну ХТ є важливими факторами для прийняття рішення щодо призначення підтримуючої терапії.

Отже, застосування інгібіторів PARP, зокрема олапарибу, – перспективний напрям підтримуючої терапії при платинопорушкових рецидивах РЯ.



Провідний онколог клініки «Спеціалізований мамологічний центр» (м. Київ) Анна Василівна Хмель представила доповідь «Персоналізована терапія подвійного *BRCA*-асоційованого раку у жінок. Клінічний випадок», у якій наголосила на важливості міждисциплінарної взаємодії в лікуванні пацієнок зі спадковими формами РЯ та РГЗ.

– Загальновідомо, що мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2* асоційовані з підвищеним ризиком розвитку РГЗ, РЯ, раку передміхурової та підшлункової залози. У загальній популяції ризик розвитку РГЗ протягом життя (<80 років) становить 12,4%. Однак у жінок з мутацією *BRCA1* цей ризик значно зростає, особливо тричі негативних та агресивних форм раку. Мутація *BRCA2* також підвищує ризик розвитку РГЗ, хоча і меншою мірою, ніж *BRCA1*. Аналогічна тенденція спостерігається і для РЯ.

Всім пацієнткам з раком яєчника, маткових труб або первинним перитонеальним раком рекомендоване генетичне тестування на наявність гермінальних і соматичних мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2*. Ця інформація важлива для вибору тактики лікування, зокрема для вирішення питання про необхідність підтримуючої терапії після завершення стандартної ХТ на основі препаратів платини. У разі відсутності мутацій *BRCA1* та *BRCA2* може бути проведене тестування на наявність HRD (NCCN, 2024).

Інформація про наявність мутації *BRCA1* або *BRCA2* дозволяє оптимізувати тактику лікування рецидивів РЯ. У пацієнок із мутаціями *BRCA1/2* перший платинопорушковий рецидив виникає пізніше, ніж у пацієнок з «диким» типом генів. Крім того, у носіїв мутацій *BRCA1/2* рецидиви частіше зберігають чутливість до препаратів платини, що важливо для вибору схеми лікування першого та другого рецидивів.

Інгібітори PARP, такі як олапариб, використовуються для лікування раку грудної залози, яєчника, простати та підшлункової залози, а також для підтримуючої терапії з метою зниження ризику розвитку рецидиву. Механізм дії інгібіторів PARP полягає у блокуванні ферменту PARP, який відіграє ключову роль у відновленні одноланцюгових розривів ДНК шляхом ексцизійної репарації. Це призводить до загибелі злоякісних клітин з мутаціями *BRCA* без впливу на здорові клітини. Інгібітори PARP є важливим класом препаратів, що використовуються в лікуванні рецидивуючого платинопорушкового РЯ та метастатичного тричі негативного РГЗ. Ці захворювання мають деякі спільні риси, зокрема, чутливість до терапії інгібіторами PARP. Наведемо приклад із власного досвіду успішного застосування інгібітора PARP у пацієнтки зі спадковим *BRCA1*-асоційованим РГЗ і РЯ.

Клінічний випадок *BRCA1*-асоційованого РГЗ і РЯ

Пацієнтка, 1970 року народження, з 2016 року перебувала на обліку з приводу раку правої грудної залози. У жовтні 2016 року виконано секторальну резекцію правої грудної залози. При гістологічному дослідженні виявлено низькодиференційовану інвазивну карциному рТ2рN0M0, тричі негативний підтип (ER 0%, PR 0%, HER2 негативний), Ki-67 – 40%. Пацієнтка отримала 4 курси ад'ювантної ХТ за схемою доксорубіцин + циклофосфамід із подальшим призначенням паклітакселу (12 курсів).

У лютому 2021 року при ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявлено новоутворення в правій грудній залозі з ураженням аксілярних лімфатичних вузлів. Цитологічне дослідження пунктату новоутворення підтвердило наявність клітин низькодиференційованої карциноми. КТ, магнітно-резонансна томографія та біопсія новоутворення і лімфатичних вузлів не проводилися.

3 березня по вересень 2021 року пацієнтка отримала 5 курсів ХТ за схемою доцетаксел + доксорубіцин з негативною динамікою за даними УЗД. 3 жовтня 2021 року призначено монотерапію капелітабіном (6 курсів) зі зниженою переносимістю (виражена слабкість, збільшення об'єму живота, закрепи, періодичне блювання).

У лютому 2022 року виявлено підвищення рівня онкомаркера СА-125 до 543 ОД/мл. За даними КТ органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза діагностовано прогресування РГЗ (неопластичне утворення правої грудної залози з вторинною аксілярною лімфаденопатією), канцероматоз очеревини та малого таза, новоутворення правого яєчника, асцит. Пацієнтці виконано радикальну мастектомію правої грудної залози та пангістеректомію з оментектомією. Гістологічне дослідження підтвердило наявність протокової карциноми грудної залози (ER 0%, PR 0%, HER2 негативна, Ki-67 70%) з ураженням 13 із 15 досліджених лімфатичних вузлів, а також низькодиференційованої аденокарциноми правого яєчника з метастазами в чепці.

3 квітня 2022 року розпочато ад'ювантну ХТ першої лінії за схемою паклітаксел + карбоплатин (6 курсів). У травні 2022 року за допомогою секвенування нового покоління виявлено мутацію в гені *BRCA1*.

У листопаді 2022 року за даними контрольної КТ зафіксовано часткову відповідь з боку резидуальних вогнищ канцероматозу очеревини та малого таза. 3 грудня 2022 року пацієнтка розпочала прийом олапарибу в дозі 300 мг двічі на добу.

При контрольному обстеженні в березні 2023 року за даними КТ відмічено повне регресування канцероматозу очеревини та малого таза. При черговій КТ у лютому 2024 року не виявлено ознак рецидиву захворювання. Станом на лютий 2024 року пацієнтка продовжувала прийом олапарибу протягом 17 місяців.

Представлений клінічний випадок демонструє особливості перебігу та лікування спадкового *BRCA1*-асоційованого РГЗ та РЯ у пацієнтки. Незважаючи на проведене комбіноване лікування з приводу первинного РГЗ в 2016 році, у пацієнтки розвинувся метасинхронний РЯ на тлі прогресування РГЗ, що потребувало інтенсифікації лікування та персоналізованого підходу. Виявлення гермінальної мутації в гені *BRCA1* дозволило обґрунтувати призначення таргетної терапії інгібітором PARP олапарибом як підтримуюче лікування після досягнення ефекту при першій лінії ХТ за схемою паклітаксел + карбоплатин. Застосування олапарибу забезпечило повне регресування резидуальних вогнищ канцероматозу очеревини й малого таза, підтверджене КТ.

Підготувала Анна Соцьківа

Таблиця. Довідкова інформація щодо лікування випадкових знахідок при скринінговій КТ раку легень (ERS / ESTS / ESTRO / ESR / ESTI / EFOMP, 2023)

Знахідка	Рекомендація щодо звітності	Запропонована дія, якщо знахідка базова або нова
Легеневі знахідки		
Емфізема	Класифікуйте як: – легка (<25%) – помірна (25-50%) – тяжка (>50%)	• Направляйте пацієнтів із помірно та тяжкою радіологічною емфіземою для клінічного обстеження • Припинення куріння для всіх курців
Інтерстиційні порушення легень	Повідомте про всі інтерстиційні порушення легень	• Спостереження як частина скринінгової програми або • якщо порушення включає більше 5% усієї легені чи легеневі зони, можна направити до спеціаліста на огляд
Бронхоектази	Повідомте про бронхоектази, якщо вони помірного або тяжкого ступеня (визначаються, якщо діаметр внутрішнього просвіту бронха у 2 рази перевищує діаметр прилеглої артерії)	Направте на клінічне обстеження, якщо вони помірного або тяжкого ступеня
Інтерстиційне захворювання легень, асоційоване з респіраторним бронхіолітом	Повідомте про наявність	Відмова від куріння
Консолідація	Класифікуйте як: – ймовірно запальна – можливо злоякісна	• Направте до відділення лікування раку легень, якщо можливо злоякісна • Повторіть КТ через 6 тижнів або 3 місяці, якщо ймовірно запальна
Плевральний випіт / потовщення	Повідомте розмір і розміщення	Направте на клінічне дообстеження, якщо є підозрілі ознаки, включаючи новий випіт, злоякісне потовщення плеври або новоутворення
Плевральні бляшки	• Повідомлення про плевральні бляшки може бути доречним, якщо пропонується компенсація за їх наявність* • Повідомлення про наявність плевральних бляшок може бути доцільним, оскільки їх наявність має використовуватися в оцінці ризику раку легень*	Переконайтеся, що не виникає клінічної активності з приводу доброякісних проявів
Туберкульоз	Повідомте про ймовірність активного туберкульозу та диференційний діагноз	Направте до місцевого протитуберкульозного закладу
Потовщення бронхіальної стінки	Не повідомляйте	Ніяких дій не потрібно
Позалежені знахідки		
Кальцифікація коронарних артерій	• Повідомте про кальцифікацію коронарних артерій • Класифікуйте (використовуючи просту візуальну оцінку) як: – відсутня – слабка – помірна – сильна	• Клінічна оцінка серцево-судинного ризику за наявності помірної або тяжкої кальцифікації коронарних артерій • Первинні профілактичні заходи (якщо ще не вжито)
Захворювання аортального клапана	• Повідомте про кальцифікацію аортального клапана, якщо вона помірна або тяжка • Класифікуйте за допомогою простої візуальної оцінки	Направте пацієнтів із помірно або тяжкою кальцифікацією аортального клапана на обстеження за допомогою ехокардіографії
Кальцифікація / дилатація грудної аорти	• Не повідомляйте про кальцифікацію грудної аорти • Якщо діаметр грудної аорти – <45 мм – не повідомляйте – ≥45 мм – звіт	Направте на подальше обстеження пацієнтів із діаметром грудної аорти >45 мм відповідно до місцевих рекомендацій
Медіастинальні маси	Повідомте розмір, положення та щільність / текстуру	• Кістозні ураження не потребують подальшого обстеження* • Спостереження як частина програми скринінгу або • обстеження за допомогою ПЕТ-КТ / МРТ залежно від клінічної оцінки
Лімфатичні вузли середостіння	Повідомте про лімфаденопатію середостіння та кореня легень розміром ≥15 мм по короткій осі	• Лімфатичні вузли з короткою віссю ≥15 мм і відсутні причини їх збільшення – направте пацієнта на клінічне дообстеження • Варіанти нагляду включають КТ з короткими інтервалами (через 3-6 місяців)
Аномалії щитоподібної залози	Повідомте про вузлики ≥15 мм* або з підозрілими ознаками, такими як локальна лімфаденопатія чи точкова кальцифікація	Направте на подальше обстеження у разі вузликів ≥20 мм або з підозрілими ознаками
Серцева декомпенсація / перикардальний випіт	Перикардальна рідина – тривіальна / незначна кількість – не повідомляйте – середня / велика – звітуйте	Направте на ехокардіографію / клінічне обстеження тих, хто має помірний / великий перикардальний випіт
Ураження стравоходу	Повідомте про значне розширення, дифузне потовщення стінки або вогнищеві ураження	Направте на дообстеження згідно з місцевими рекомендаціями
Аневризма черевної аорти	Повідомте про всі випадки	Направте на дообстеження згідно з місцевими рекомендаціями
Новоутворення грудних залоз	Повідомте про розмір, місце, кальцифікацію та щільність	Направте пацієнта з будь-яким ураженням грудної залози, яке раніше не було відоме, або ураженням, що не є явно кістозним та/або не грубо кальцифікованим, для потрійної оцінки відповідно до місцевих рекомендацій
Ураження печінки	Повідомте розмір та денситометричну щільність, силу сигналу	• Доброякісні характеристики – чіткий край і однорідне низьке ослаблення сигналу (≤20 HU), (вогнищеве) збереження або відкладення жиру – не потребують подальшого обстеження* • Ураження <1 см: не потребують подальшого обстеження (якщо пацієнт не має високого ризику цирозу або інших факторів ризику печінки)* • Ураження ≥1 см і відсутність доброякісних ознак: направте на подальше обстеження за допомогою КТ / ультразвукового дослідження / МРТ із контрастним підсиленням
Ураження нирок	Повідомте про розмір, місце, денситометричну щільність та кальцифікацію	• Гомогенні гіподенсивні або гіперденсивні кісти <3 см не потребують подальшого дослідження*, більші ураження слід оцінити на наступному етапі скринінгу • М'якотканні або змішані щільності ниркової маси >1 см: направте на подальше обстеження за допомогою КТ або МРТ із контрастним підсиленням
Аномалії кісток	• Перевірте денситометричну щільність на рівні L1 і повідомте, якщо: – 100-130 HU – остеопенія – <100 HU – остеопороз • Альтернативний підхід полягає у повідомленні про >50% втрати висоти принаймні в одному хребці	Направте для оцінки ризику (±DEXA) та захисту кісток у разі ≤130 HU або >50% втрати висоти хребця
Ураження надниркових залоз	Повідомте про розмір і денситометричну щільність	• Ураження <10 мм або <10 HU щільності не потребують подальшого дослідження* • Ураження 10-40 мм або з ослабленням >10 HU можна спостерігати під час наступного щорічного етапу скринінгу або направити пацієнта на подальше обстеження за допомогою КТ чи МРТ із контрастним підсиленням • Ураження надниркових залоз, стабільні на КТ протягом 12 місяців, можуть не потребувати подальшого дослідження

*Якщо не вимагається жодних дій, можна взагалі не повідомляти про знахідку, це залишається на розсуд окремих програм.

Кальцифікація коронарної артерії

- Кальцифікація коронарної артерії (Coronary artery calcification – CAC) є поширеною знахідкою на КТ при скринінгу раку легень.
- CAC зумовлює несприятливий прогноз, зокрема щодо серцево-судинних подій і смертності.
- CAC можна оцінювати різними способами, але проста візуальна оцінка може стратифікувати ризик несприятливого результату.
- Рекомендується повідомляти пацієнтам про виявлення CAC під час скринінгових обстежень, таких як КТ, та розглядати направлення до кардіолога і первинні профілактичні заходи з метою зниження ризику серцево-судинних подій.
- Альтернативним методом є оцінка ризику незалежно від оцінки CAC.

Кальцифікація клапана аорти

- Кальцифікація клапана аорти (Aortic valve calcification – AVC) є частою знахідкою при скринінгу раку легень, але тяжка форма AVC зустрічається рідко.
- Тяжкість AVC легко оцінити візуально, вона корелює з тяжкістю стенозу аорти та результатами.
- У клінічних настановах рекомендують повідомляти про помірну / тяжку AVC та направляти пацієнта для отримання первинної медичної допомоги.

Інші кардіологічні знахідки

- Кальцифікація грудної аорти (Thoracic aortic calcification – TAC) є частою знахідкою при скринінгу раку легень і пов'язана з несприятливими результатами.
- У клінічних настановах не рекомендують клінічну оцінку TAC.
- У клінічних настановах рекомендовано направляти пацієнтів зі значно розширеною висхідною грудною аортою (≥40 або 42 мм) на подальше обстеження.
- Останні дані свідчать про кращий поріг ≥45 мм і економічну ефективність подальшого спостереження ≥50 мм.

Ураження середостіння

- Маса переднього середостіння можуть бути стратифіковані відповідно до їх розміру, положення та щільності / структури.
- Утворення переднього середостіння підвищеного ризику найкраще досліджувати за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) або КТ з контрастним підсиленням.
- Хоча злоякісні новоутворення стравоходу зустрічаються рідко, доброякісна патологія може мати клінічне значення.
- Медіастинальна та внутрішньогрудна лімфаденопатія >15 мм по короткій осі без клінічних причин може вимагати подальшого обстеження та опрацювання або принаймні короткого інтервалу між скануваннями (від 3 до 6 місяців). Морфологічна оцінка лімфатичних вузлів також може бути корисною. Поріг <15 мм призведе до багатьох непотрібних подальших досліджень у контексті скринінгу.

Ураження щитоподібної залози

- Аномалії щитоподібної залози виявляються на <5% скринінгових КТ.
- Більшість із них доброякісні або мають млявий перебіг.
- У клінічних настановах рекомендується направлення на дообстеження у разі вузлів ≥15 мм або підозрілих ознак, таких як локальна лімфаденопатія чи точкова кальцифікація.
- Докази свідчать про те, що граничний розмір вузла 20 мм для дообстеження може бути оптимальним для уникнення непотрібної обробки доброякісних вузлів.

Ураження грудних залоз

- Рівень раку грудної залози, який спостерігається під час скринінгу на рак легень, варіює і в деяких дослідженнях дуже низький.
- Більшість виявлених уражень грудних залоз є доброякісними.
- Якщо при рентгенологічному дослідженні виявляють будь-яке вогнищеве ураження грудної залози, про яке раніше не було відомо, або ураження, що не має явно кістозного характеру, рекомендовано направляти пацієнтку на додаткове обстеження та консультацію до мамолога чи онколога.

Ураження надниркових залоз

- У контексті скринінгу раку легень більшість випадково виявлених уражень надниркових залоз розміром до 40 мм є доброякісними.
- У рекомендаціях зазначено, що пацієнта з ураженням розміром 10-40 мм або з ослабленням >10 HU можна спостерігати під час наступного щорічного етапу скринінгу чи направити на подальше обстеження за допомогою КТ або МРТ із контрастним підсиленням. Ураження надниркових залоз, стабільні на КТ протягом 12 місяців, також можуть не потребувати подальшого дослідження.
- Новоутворення <10 мм або <10 HU за щільністю не потребують подальшого дослідження.

Список літератури знаходиться в редакції.

ERS/ERS statement paper on lung cancer screening.
European Respiratory Journal. 2020; 55: 1900506.
DOI: 10.1183/13993003.00506-2019.
ERS/ESTS/ESTRO/ESR/ESTI/EFOMP statement on management of incidental findings from low dose CT screening for lung cancer.
European Respiratory Journal. 2023; 62: 2300533.
DOI: 10.1183/13993003.00533-2023.



TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини

ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ УВАГИ ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua

© ТОВ «Такеда Україна» травень 2024. Всі права захищені.

«ТАКЕДА» та  є зареєстрованими торговельними марками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».



VV-MEDMAT-105311
На правах реклами

Іксазоміб + леналідомід + дексаметазон при рецидивуючій / рефрактерній множинній мієломі: значення попередньої рефрактерності до леналідоміду та інгібіторів протеасом

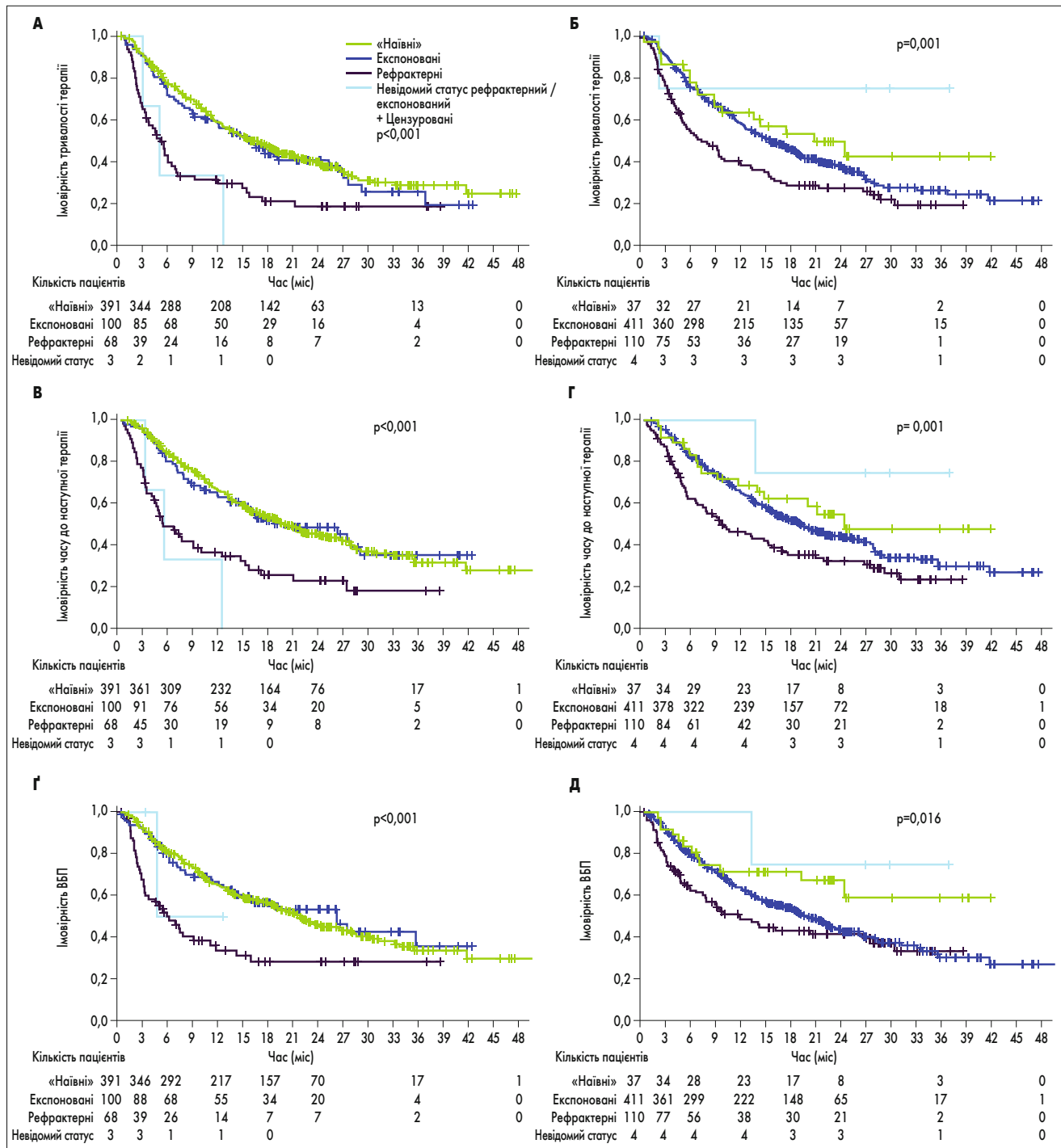
За результатами об'єднаного аналізу дослідження INSURE

Продовження. Початок на стор. 11.

(n=558; табл. 1); 81 пацієнт отримували і леналідомід, і ІП. Пацієнти, які не приймали леналідомід / експоновані / рефрактерні, до IRd отримували в середньому одну / дві / три попередні лінії терапії, тоді як пацієнти, які застосовували ІП / експоновані / рефрактерні, отримували до IRd в середньому дві лінії терапії в усіх трьох підгрупах. Слід зазначити, що між підгрупами пацієнтів спостерігався дисбаланс у початкових характеристиках, особливо щодо типу М-протеїну, статусу цитогенетичного ризику та статусу за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG).

Ефективність лікування

Медіана тривалості спостереження від початку терапії IRd становила 19,4 / 18,8 / 10,4 міс для пацієнтів, які не отримували леналідомід / піддавалися впливу / мали рецидив, і 20,7 / 19,6 / 11,4 міс для пацієнтів, які отримували ІП / зазнавали впливу / мали рецидив (табл. 1). Медіана тривалості терапії (DOT) IRd становила 15,3 / 15,6 / 4,7 міс у «наївних» / експонованих / резистентних до леналідоміду пацієнтів (рис. 1А) і 20,4 / 15,2 / 6,9 міс у «наївних» / експонованих / резистентних до ІП пацієнтів (рис. 1Б).



Таблиця 2. Тривалість терапії, час до наступної терапії, ВБП і ЗВ залежно від рефрактерності до леналідоміду та ІП

Медіана, місяці (95% ДІ)	Нерефрактерні до леналідоміду та ІП (n=417)	Нерефрактерні до леналідоміду та рефрактерні до ІП (n=71)	Рефрактерні до леналідоміду та нерефрактерні до ІП (n=29)	Рефрактерні до леналідоміду та ІП (n=38)
DOT	16,9 (13,9-18,8)	9,0 (6,3-16,4)	5,2 (3,2-6,7)	3,3 (1,8-6,0)
TTNT	20,7 (17,4-26,1)	14,9 (9,0-26,4)	6,7 (4,0-16,8)	4,6 (2,9-12,2)
ВБП	21,6 (18,5-25,8)	19,9 (9,2 – НО)	7,0 (3,4-15,6)	3,0 (1,9-11,4)
ЗВ	НД	27,1 (13,6 – НО)	21,4 (16,0-27,1)	12,1 (4,6 – НО)

Дані базуються на оцінках методом Каплана – Меєра.

У пацієнтів, які отримували леналідомід, медіана часу до наступної терапії (TTNT) становила 19,8 / 19,6 / 5,2 міс відповідно (рис. 1В); для осіб, які приймали ІП, медіана TTNT дорівнювала 24,0 / 18,9 / 9,3 міс відповідно (рис. 1Г). У «наївних» / експонованих / резистентних пацієнтів, які отримували леналідомід, медіана ВБП становила 21,6 / 25,8 / 5,6 міс відповідно (рис. 1Г), тоді як у «наївних» / експонованих / рефрактерних до ІП пацієнтів медіана ВБП не досягнута (НД) / 19,8 / 11,4 міс відповідно (рис. 1Д).

Було проведено багатофакторний аналіз DOT, TTNT і ВБП з метою врахування потенційних факторів, які викривлюють ефект втручання, на результат, що цікавить (конфаундерів). На момент накопичення цієї інформації дані про ЗВ не були зрілими (32,6% пацієнтів загальною померли; n=184). Медіана ЗВ не була досягнута у пацієнтів, які не отримували леналідомід або ІП, і становила 20,7 міс (95% ДІ 11,0 – не оцінено – НО) у резистентних до леналідоміду пацієнтів та 17,8 міс (95% ДІ 11,6 – НО) у резистентних до ІП пацієнтів. Ці дані, а також медіани DOT, TTNT і ВБП, узгаленні за рефрактерністю до леналідоміду та ІП в таблиці 2. Результати, пов'язані з часом до події, були чисельно нижчими в підгрупі рефрактерних до леналідоміду та нерефрактерних до ІП, а також у підгрупі рефрактерних до леналідоміду та ІП порівняно з підгрупою нерефрактерних до леналідоміду та рефрактерних до ІП і підгрупою нерефрактерних до леналідоміду й ІП (табл. 2).

Найкраща відповідь на терапію IRd у пацієнтів, які оцінювалися (n=404), показана за попередньою експозицією леналідоміду та ІП (рис. 2). У «наївних» / експонованих / рефрактерних до леналідоміду пацієнтів ORR становила 67,5 / 61,8 / 50,0%, а медіана часу до найкращої відповіді – 4,4 / 4,6 / 3,3 міс відповідно. Для «наївних» / експонованих / рефрактерних до ІП пацієнтів ORR дорівнювала 70,8 / 67,0 / 50,8%, а медіана часу до найкращої відповіді – 2,9 / 4,4 / 3,5 міс відповідно.

Безпека лікування

Частка пацієнтів, які припинили прийом досліджуваного препарату через ПЯ, у дослідженнях INSIGHT MM та UVEA-IXA становила: для іксазомібу – 31,6 / 28,2 / 28,0% та 18,6 / 6,7 / 10,5% відповідно у «наївних» / експонованих / рефрактерних до леналідоміду пацієнтів; для леналідоміду – 21,9 / 28,2 / 16,0% та 16,1 / 6,7 / 10,5% відповідно; для дексаметазону – 18,4 / 20,5 / 16,0% та 10,6 / 0 / 10,5% відповідно.

Частка «наївних» / експонованих / рефрактерних до ІП пацієнтів у дослідженнях INSIGHT MM та UVEA-IXA, які припинили прийом досліджуваного препарату через ПЯ, становила: для іксазомібу – 44,4 / 28,8 / 27,8% та 22,2 / 16,7 / 15,7% відповідно; для леналідоміду – 33,3 / 22,0 / 19,4% та 16,7 / 15,9 / 11,8% відповідно; для дексаметазону – 33,3 / 17,4 / 16,7% та 16,7 / 9,5 / 7,8% відповідно. Дані щодо частоти припинення прийому через ПЯ були недоступні для дослідження REMIX.

Висновки

Цей аналіз об'єднаного глобального набору даних INSURE свідчить про те, що попередній прийом леналідоміду (без рефрактерності) не впливав на ефективність схеми IRd у пацієнтів з р/рММ у рутинній клінічній практиці, тоді як попереднє застосування ІП або рефрактерність до ІП могли вплинути на результати лікування IRd. Проте клінічну користь все ж таки можна отримати без рефрактерності до леналідоміду або ІП.

Пацієнти, рефрактерні до леналідоміду або ІП, не досягли таких же результатів при застосуванні IRd, як ті, хто не був рефрактерним до цих препаратів. Хоча у половини таких пацієнтів спостерігалася відповідь, що свідчить про певну клінічну користь, глибина і тривалість відповіді була нижчою, ніж у пацієнтів, не рефрактерних до леналідоміду або ІП. Тому, ймовірно, слід розглянути альтернативні підходи до лікування.

Попри це попередня експозиція, але не рефрактерність до леналідоміду або ІП, не повинна виключати використання режиму IRd у наступних лініях терапії для пацієнтів з р/рММ.

Список літератури знаходиться в редакції.

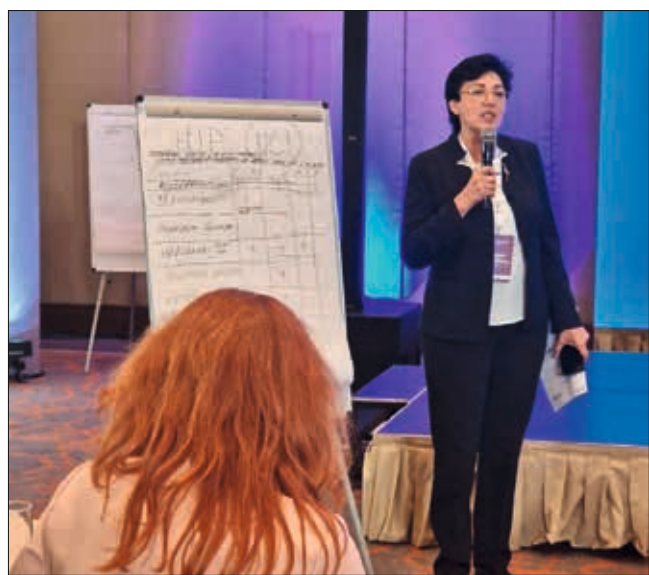
Реферативний огляд Lee H.C., Ramasamy K., Macro M. et al. Impact of prior lenalidomide or proteasome inhibitor exposure on the effectiveness of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: A pooled analysis from the INSURE study. Eur J Haematol. 2024 Apr 23. DOI: 10.1111/ejh.14214.

Підготувала Анна Сочнева



Конференція з міжнародного медичного партнерства: підсумки та перспективи співпраці

22 травня відбулася конференція з міжнародного медичного партнерства за участі Першої леді Олени Зеленської, міністра охорони здоров'я Віктора Ляшка, представників ДНП «Національний інститут раку» (НІР) Олени Єфіменко та Андрія Турчина. Захід був присвячений обговоренню результатів 9-місячної співпраці між НІР, Інститутом Густава Руссі Французької Республіки та Інститутом онкології Республіки Молдови в рамках меморандумів про міжнародне медичне партнерство, підписаних на третьому саміті перших леді та джентльменів.



Протягом цього часу проведено дистанційні зустрічі для обговорення стану та потреб онкологічної служби в Україні, а також визначено орієнтири партнерства і співпраці. 6-7 травня відбувся перший офіційний візит представників НІР до провідних онкологічних закладів Франції, таких як Institut Curie, Unicancer, Orsay Proton therapy center, Hospital St. Louis AP-HP та Institut Gustavo Rossy.



Під час візиту представники НІР ознайомилися з програмами розвитку і досягненнями онкологічних центрів Франції та сформували програму партнерства, яка включає підготовку та вступ НІР до Організації європейських інститутів раку (ОСЕІ), формування програми стажування онкологів з НІР та України на базі онкологічних інститутів Франції, а також поліпшення координації онкологічної допомоги та скринінгу в Україні.

Плани співпраці на 2024-2025 роки передбачають складання програми стажування 55 фахівців у галузі



онкології з України в онкологічних центрах Франції, спільні наукові дослідження та публікації, акредитацію НІР за євростандартами та включення НІР до ОСЕІ, участь представників НІР у 46 з'їзді онкологічних центрів учасників ОСЕІ, який відбудеться 12-14 червня у Гельсінкі, а також удосконалення онкологічної служби в Україні за євростандартами.

Тісна співпраця українських медиків з іноземними колегами, навчання та стажування в зарубіжних клініках дасть змогу пацієнтам отримати високоякісну медичну допомогу, яка відповідатиме сучасним викликам. Підтримка програми з міжнародного партнерства Першою леді Оленою Зеленською та міністром охорони здоров'я Віктором Ляшком сприятиме удосконаленню онкологічної служби в Україні за євростандартами.

Фото unci.org.ua
За матеріалами <https://unci.org.ua/>



Раціоналізація терапії гострого мієлоїдного лейкозу: міркування експертів щодо оновленого стандарту медичної допомоги

Громадська організація «Асоціація гематологів України» провела науково-практичну конференцію «Нові можливості та невирішені питання в гематології». Головною метою заходу було обговорення впровадження сучасних методів лікування гематологічних та онкогематологічних захворювань.

Не оминули увагою й оновлення стандарту медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз» (далі – стандарт), впровадження якого є критично важливим для покращення менеджменту пацієнтів з цим онкогематологічним захворюванням в Україні.

У рамках заходу ми поспілкувалися з експертами у галузі гематології з приводу впровадження оновлених рекомендацій у їхню клінічну практику та очікуваних результатів ведення пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ).



Керівник Центру гематології, хіміо-терапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Сергій Вікторович Клименко** розповів про ключові зміни у новому стандарті надання допомоги пацієнтам з ГМЛ.

? Шановний Сергію Вікторовичу, нещодавно було затверджено новий стандарт надання допомоги пацієнтам з ГМЛ. Які ключові зміни внесено у цей документ?

– В основу оновленого стандарту покладено останні рекомендації Європейської асоціації з боротьби з лейкозами (European LeukemiaNet). Відповідно, оновлені рекомендації відображають сучасні досягнення в розумінні молекулярно-генетичних основ захворювання та персоналізованому підході до діагностики й лікування і є актуальними на сьогодні.

? Які найсуттєвіші інновації в діагностиці ГМЛ з'явилися останнім часом? Як ці нововведення впливають на діагностику захворювання?

– Останніми роками у діагностиці ГМЛ значно зростає роль молекулярно-генетичного тестування. Окрім цитогенетичних досліджень, проводяться також молекулярно-генетичні аналізи для визначення діагностичних параметрів, які дозволяють стратифікувати пацієнтів на групи ризику та визначити необхідність виконання трансплантації аlogenних гемопоетичних стовбурових клітин. Крім того, молекулярно-генетичне тестування дає можливість ідентифікувати потенційні мішені для таргетної протипухлинної терапії, такі як мутації генів *FLT3* та *IDH1/2*.

Впровадження оновлених підходів до діагностики ГМЛ зумовило її покращення, оскільки сучасна класифікаційна схема цього захворювання значною мірою базується на даних молекулярно-генетичного аналізу. Зважаючи на генетичну гетерогенність ГМЛ, зараз можна виділити три основні рівні застосування молекулярно-генетичного тестування.

Перший рівень передбачає встановлення специфічних генетичних аномалій, які визначають належність хворих до певних класифікаційних категорій. Другий рівень полягає у виявленні генетичних аномалій, що дозволяють стратифікувати пацієнтів за групами ризику й обрати оптимальну тактику лікування. Третій рівень молекулярно-генетичного тестування спрямований на ідентифікацію генетичних аномалій, які відкривають можливість для застосування таргетних препаратів у лікуванні пацієнтів з ГМЛ.

? Яка частка пацієнтів з ГМЛ, зокрема і з супутніми захворюваннями, виявляється непридатною для інтенсивної хіміотерапії (ХТ)? Як цей відсоток змінюється залежно від вікової групи пацієнтів?

– Вибір оптимальної терапевтичної тактики для пацієнтів з ГМЛ значною мірою залежить від можливості проведення інтенсивної ХТ. За даними досліджень, а також за нашими спостереженнями, частка пацієнтів з ГМЛ, яким не може бути призначена інтенсивна ХТ, в Україні становить до 45%. Ця група включає переважно пацієнтів старшого віку й осіб із важкими супутніми захворюваннями. Важливим фактором, який впливає на можливість проведення інтенсивної ХТ, є наявність ознак коморбідності.

Аналіз розподілу пацієнтів за віковими групами показує, що частка непридатних для інтенсивної ХТ зростає з віком. Так, серед пацієнтів віком до 60 років частка непридатних до інтенсивної ХТ становить близько 15%, тоді як у віковій групі 60-70 років цей показник збільшується до 40%. У пацієнтів старших 70 років непридатними до інтенсивної ХТ є більшість – майже 90%.



Про індивідуальний підхід до вибору терапії та досвід застосування різних схем лікування ГМЛ ми поговорили з доцентом кафедри гематології та трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), кандидатом медичних наук **Іриною Радомирівною Гартовською**.

? Ірино Радомирівно, розкажіть, будь ласка, які сучасні підходи до лікування ГМЛ впроваджує оновлений стандарт.

– Цей документ конкретизує вибір лікування залежно від типу ГМЛ і включає сучасні препарати, навіть якщо вони тільки проходять процедуру реєстрації. Документ також містить протоколи для підготовки пацієнта до трансплантації кісткового мозку, яка вже проводиться в Україні. Підхід до вибору терапії є індивідуальним і залежить від стану пацієнта, віку й тактики лікування.

? Яку схему лікування для пацієнтів з ГМЛ Ви вважаєте найбільш ефективною?

– Не можна сказати, що існує одна найефективніша схема лікування для всіх пацієнтів з ГМЛ. Стандартним підходом є початок лікування за схемою «7+3», але подальший вибір залежить від того, чи може пацієнт перенести високодозову ХТ і чи підлягає він трансплантації. Для кожного пацієнта існують опції, які дозволяють підібрати схему лікування з найбільшою ефективністю.

? Якими є дані з Вашої практики щодо застосування азациитидину, венетоклаксу, низькодозового цитарабіну й інших препаратів?

– У нашій клініці низькодозовий цитарабін при лікуванні ГМЛ не використовується через низьку ефективність. Застосування азациитидину для лікування пацієнтів, яким не може бути призначена інтенсивна хіміотерапія, є найпоширенішою практикою в Україні. Поєднання азациитидину з венетоклаксом дає можливість

досягти більшої кількості ремісій і подовжити загальну виживаність цієї групи хворих. Застосовувати таку схему лікування також можна для підтримувальної терапії у пацієнтів, які очікують аlogenної трансплантації. Ми широко використовуємо схему лікування венетоклак + азациитидин. Але можливість її застосування обмежена, оскільки венетоклак не закуповується Міністерством охорони здоров'я України, а самостійно придбати препарат можуть не усі пацієнти.



Про роль аlogenної трансплантації при терапії ГМЛ розповів редакції завідувач відділення трансплантації кісткового мозку та імунотерапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ) **Олександр Володимирович Лисиця**.

? Яку роль відіграє аlogenна трансплантація в сучасному лікуванні хворих на ГМЛ?

– Аlogenна трансплантація має велике значення для пацієнтів з ГМЛ. Враховуючи сучасну стратифікацію груп ризику, пацієнтам з високим ризиком і відповідним соматичним статусом показана аlogenна трансплантація, як і більшості пацієнтів проміжного ступеня ризику. Не показана аlogenна трансплантація лише пацієнтам зі сприятливим прогнозом і проміжним ризиком із хорошою відповіддю на індукційну терапію. Рішення щодо проведення аlogenної трансплантації під час першої ремісії залежить від співвідношення користі та ризику, що базується на цитогенетичних і молекулярно-генетичних особливостях захворювання, виявлених під час діагностики, відповіді на початкову терапію, а також на факторах, пов'язаних з пацієнтом і донором. Аlogenна трансплантація має розглядатися, коли ймовірність рецидиву без проведення процедури перевищує 35%.

? Чи можливе виконання трансплантації у пацієнтів з ГМЛ, які попередньо отримували схеми хіміотерапії низької інтенсивності?

– Безперечно, якщо пацієнт має показання до трансплантації, відповідний соматичний стан не є перешкодою для проведення хіміотерапії низької інтенсивності та подальшої трансплантації.

? У доповіді на конференції Ви згадували про критерії визначення непридатності пацієнтів до інтенсивної ХТ. Якими є основні фактори, які враховуються при прийнятті такого рішення у клінічній практиці?

– Основні фактори, які враховуються при визначенні непридатності пацієнтів до інтенсивної ХТ, включають вік пацієнта, соматичний статус, наявність коморбідних станів та оцінку супутніх захворювань. Пацієнти з незадовільним соматичним станом мають вкрай поганий прогноз після проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Ретельна оцінка супутніх захворювань є критично важливою для відбору кандидатів до інтенсивної ХТ та трансплантації. Ці фактори відіграють ключову роль у прийнятті рішення щодо доцільності проведення інтенсивної ХТ у конкретного пацієнта з метою забезпечення оптимальних результатів лікування та мінімізації ризиків ускладнень.

Таким чином, впровадження оновленого стандарту дозволяє уніфікувати надання медичної допомоги пацієнтам з ГМЛ в Україні, покращити результати лікування та якість життя пацієнтів.

Підготувала **Анна Хиць**

ПУХЛИНА. ХІМІОТЕРАПІЯ. ЛІКАРСЬКИЙ ГЕПАТИТ

ДВА ПОТУЖНІ ПРОТЕКТОРИ ПЕЧІНКИ
ТЕПЕР РАЗОМ у 1-й таблетці



ГЕПАВІСТА

ДЕТОКС

ОБҐРУНТОВАНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД



Таблетки №20

• S-аденозилметіонін – 400 мг • глутатіон – 250 мг

- Підвищення безпеки та ефективності проведення хіміотерапії^{1,2}
- Зменшення ризиків відхилень від протоколу хіміотерапії²
- Детоксикація тканин та швидке зниження рівня трансаміназ^{2,3,4}
- Покращення регенерації гепатоцитів^{3,4}
- Стимуляція апоптозу пухлинних клітин^{3,4,5}
- Антидепресивна, антиоксидантна та аналгетична дії^{3,6,7}

Місце гепатопротекторів у лікуванні пацієнтів з токсичним медикаментозним ураженням печінки на тлі поліхіміотерапії

Токсичне медикаментозне ураження печінки є частою та серйозною проблемою у пацієнтів, які отримують поліхіміотерапію, оскільки вона може призвести до значного зниження функції органа, що ускладнює подальше лікування та знижує якість життя пацієнтів. У цьому контексті важливу роль відіграють гепатопротектори, призначені для захисту й відновлення функції печінки. (Гепатопротекторами слід вважати лише ті лікарські препарати, ефективність яких доведено у проведених клінічних дослідженнях.) У рамках науково-практичної конференції «Терапія супроводу в онкології», яка відбулася 4 квітня, тему токсичного пошкодження печінки під час лікування онкологічних захворювань висвітлив завідувач кафедри онкології і онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов.



О.О. Ковальов

— На сьогодні відомі різні фактори ризику токсичного медикаментозного пошкодження печінки. Вагомими факторами ризику є куріння, алкоголізм, метастазування у печінку, кістки, обструкція жовчних проток та наявність супутніх захворювань (ожиріння, метаболічного синдрому, патології нирок, застійної серцевої недостатності). У пацієнтів похилого віку ризик пошкодження печінки значно вищий через знижену активність ферментів, які беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, а також через зменшення об'єму печінки та швидкості кровообігу в ній. У дітей токсичне пошкодження цього органа трапляється дуже рідко та тільки у разі значного передозування препарату.

Пошкодження печінки під час застосування лікарських засобів може бути прогнозованим чи непрогнозованим. Прогнозована гепатотоксичність залежить від дози препарату та виникає незабаром після його прийому. Непрогнозовані реакції зазвичай розвиваються неочікувано, після різного латентного періоду та не пов'язані з дозою (W.M. Lee et al., 2003).

Виділяють метаболічний та імунний шляхи пошкодження печінки. Метаболічний шлях порушення функції печінки пов'язаний із системою цитохрому P450, яка бере участь в окисненні ендогенних та екзогенних сполук, а також із нейтралізацією ксенобіотиків — лікарських препаратів, отрутохімікатів, наркотичних засобів (M. Klingenberg et al., 2005). У системі цитохрому P450 можуть існувати численні генетичні дефекти, які порушують метаболізм ліків.

Іншим шляхом порушення функції печінки є імунний. У цілому лікарські препарати та речовини молекулярною масою <10 000 дальтон не імуногенні. Однак після внутрішньоклітинної деградації метаболіт лікарського засобу може виявитися гаптенном, який, з'єднавшись згодом зі білком-носієм (шлепером), може спричинити імунне пошкодження печінки (S. Kevin et al., 2000).

Необхідно підкреслити, що імунний і метаболічний шляхи не є єдиними механізмами ураження печінки. На сьогодні ідентифіковано значну кількість лікарських засобів, які володіють гепатотоксичною дією. Наприклад, застосування ацетамінофену, метотрексату, сунітинібу може викликати гострий гепатоцелюлярний некроз, лапатинібу, іматинібу, можливо, й інших інгібіторів тирозинкінази — гострий гепатит із цитолізом. Високі дози алкілюючих агентів (бусульфану, мелфалану, циклофосфаміду), мітоміцину С та карбоплатину, тривалий прийом тіопуринів (азатиоприну, меркаптопурину та 6-тіогuanіну), дакарбазину й оксаліплатину можуть спричинити синдром синусоїдальної обструкції (venoоклюзійну хворобу), азатиоприну, меркаптопурину та метотрексату — вузлову регенераторну гіперплазію печінки, метотрексату — фіброз або цироз печінки, сунітинібу, пазопанібу — ішемічне пошкодження паренхіми печінки (судинний колапс), інтерферону альфа й анти-PD-L1 антитіл — аутоімунний гепатит (W.M. Lee et al., 2003). Крім того, факторами ризику гепатотоксичності під час

протиопухлинної терапії є застосування комбінованих схем (наприклад, поєднання іпіліумабу та вемурафенібу), проведення терапії високими дозами, використання нових препаратів із властивостями інгібування внутрішньоклітинних шляхів, імунологічним ефектом, а також впровадження нових протиракових парадигм (замість тритижневих циклів лікування призначення щоденного перорального прийому лікарських засобів до прогресування захворювання).

Розвиток гепатотоксичності залежить також від способу введення цитостатика. Внутрішньовенне введення 5-фторурацилу не призводить до розвитку токсичності, а внутрішньоартеріальне може спричинити два види токсичності внаслідок дії метаболітів (флюксоурин), а саме — до розвитку цитолізу з холестазом і склерозу жовчних проток (W.M. Lee et al., 2003). У разі призначення хіміотерапії можлива реактивація вірусного гепатиту В, що може відмічатися під час або у різні терміни після закінчення лікування у 20-50% хворих. Клінічні прояви реактивації гепатиту В можуть бути відсутніми, проте супроводжуватися фульмінантним гепатитом. Факторами ризику є чоловіча стать, молодий вік, HbEAg-серопозитивність, використання ритуксимабу, кортикостероїдів і хіміотерапії у хворих на лімфому. Крім того, розвиток гепатотоксичності може спричинити променева терапія, застосування якої може супроводжуватися розвитком променевого гепатиту, що пов'язаний з венооклюзійним ураженням печінки, а у віддалені терміни — з розвитком галіозу стінок кровоносних судин та інтерстиціальним склерозом (H.J. Zimmerman et al., 1993).

Діагностика медикаментозного пошкодження печінки є низькою, що пов'язано з латентним перебігом гепатопатій, глибокою депресією імунної системи через онкологічний процес, імуносупресивною терапією, неадекватним трактуванням клініко-лабораторних даних і великими компенсаторними та регенераторними можливостями органа у відповідь на той чи інший вид ушкодження (W.M. Lee et al., 2003).

Ознаками медикаментозної гепатотоксичності є підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми, підвищення білірубину у сироватці крові більше ніж у 2 рази від верхньої межі норми та відсутність підвищення вмісту лужної фосфатази (W.M. Lee et al., 2003). Клінічні прояви медикаментозних гепатопатій різноманітні. Гострий гепатит розвивається приблизно через 5-8 днів від початку прийому лікарського препарату, його клінічний перебіг подібний до такого вірусного гепатиту. Клінічний перебіг хронічного медикаментозного гепатиту відбувається за типом аутоімунного гепатиту (W.M. Lee et al., 2003).

Пацієнти, які отримують імунотерапію анти-PD-L1 антитілами, належать до групи високого ризику аутоімунних ускладнень, у тому числі гострого аутоімунного гепатиту. Клінічними проявами аутоімунного гепатиту є безсимптомне підвищення співвідношення аспартатамінотрансферази (АСТ)

до АЛТ, рідко — лихоманка та нездужання, помірна гепатомегалія, перипортальний набряк і перипортальна лімфаденопатія.

Пацієнти, які отримують імунотерапію анти-PD-L1 антитілами, перебувають у групі високого ризику розвитку аутоімунних ускладнень, оскільки від появи перших симптомів до розвитку фульмінантної печінкової недостатності може пройти всього 2-4 дні. У такому разі слід негайно розпочати терапію преднізолоном перорально у дозі 1-2 мг/кг маси тіла на добу або внутрішньовенне введення метилпреднізолону у дозі 2-4 мг/кг на добу. Якщо протягом 3-5 днів покращення не настає, необхідно невідкладно розпочати прийом імунодепресантів (мікофенолату мофетилу). При аутоімунному гепатиті інфліксимаб не використовують (J.S. Weber et al., 2015).

Спеціальні методи лікування гепатотоксичності, включаючи екстракорпоральну детоксикацію, рідко застосовуються в онкологічній практиці. На сьогодні наявні докази того, що премедикація дексаметазоном знижує частоту токсичної дії трабектидину на печінку, а комбіноване призначення метотрексату та фолієвої кислоти — ризик фіброзу печінки. Для профілактики та лікування синдрому синусоїдальної обструкції після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин нещодавно схвалено дефібротид натрію (W.M. Lee et al., 2003). Застосування ацетицистеїну внутрішньовенно по 150 мг/кг протягом 2 годин, а потім по 100 мг/кг протягом 5 днів показано при ураженні печінки парацетамолом. Силімарин призначають внутрішньовенно при отруєнні мухоморами. Медикаментозна терапія також включає застосування кортикостероїдів при вираженій печінковоклітинній недостатності, вітамінів (піридоксину, тіаміну хлориду, ціанкобаламіну, рибофлавіну), антиоксидантів (токоферолу), гепатотропних препаратів.

Особливу увагу слід приділити гепатопротекторам — фармакологічним засобам, застосування яких у клінічних дослідженнях забезпечувало позитивний вплив на функцію печінки, у тому числі захищало гепатоцити від будь-яких захворювань та пошкоджень. У літературі повідомляється лише про невеликі дослідження гепатопротекторів в онкологічній практиці. Незважаючи на те що гепатопротектори здаються корисними при онкологічних захворюваннях, відсутність добре спланованих проспективних рандомізованих контрольованих досліджень III фази є основним обмеженням для впровадження цих препаратів у онкологічних хворих. Такі дослідження необхідні для створення рекомендацій для клінічної практики.

Тільки один гепатопротектор був вивчений у клінічних дослідженнях — адеметіонін, який вперше описаний в Італії Guilio Cantoni у 1952 році. Адеметіонін — природна речовина, що ендогенно синтезується з метіоніну й аденозину під впливом ферменту метіонаденозилтрансферази. Адеметіонін міститься у всіх тканинах організму, але переважно в печінці та головному мозку (G. Cantoni et al., 1952). У печінці з аденозину та метіоніну виробляється

до 8 г/добу ендогенного адеметіоніну. При всіх ураженнях печінки наявний дефіцит адеметіоніну, що порушує численні ендогенні метаболічні процеси. Адеметіонін має детоксикаційні, антиоксидантні, холеретичні, холекінетичні, антидепресивні та нейропротекторні властивості.

Адеметіонін — важливий метаболіт у багатьох біохімічних процесах в організмі, зокрема у метилюванні, транссульфуванні та амінопропілюванні. Амінопропілювання регулює процеси проліферації та регенерації гепатоцитів. Трансульфування відіграє ключову роль у метаболізмі адеметіоніну, оскільки забезпечує утворення глутатіону, що є найважливішим внутрішньоклітинним детоксуючим агентом, недостатність якого призводить до ушкоджуючої дії вільних радикалів і гепатотоксичних препаратів. Внаслідок реакцій трансметилювання в організмі відбувається синтез білків, гормонів, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів і нейро-медіаторів, тому порушення цього процесу погіршує молекулярний транспорт, поляризацію клітинної мембрани, активність ферментних систем, поділ, диференціацію клітин та синтез жовчі (G.L. Cantoni, 1952).

Вивчення ефективності адеметіоніну проводилося у серії клінічних досліджень. Так, G. Fiorelli та співавт. (1999) у хворих із внутрішньопечінковим холестазом на фоні хронічного захворювання печінки показали настання швидкого клінічного ефекту (зменшення рівня АСТ, АЛТ, загального білірубину, астенії, свербіжності та жовтяниці) на 7-й день лікування. Достовірне покращення лабораторних і клінічних показників відмічалось у хворих із внутрішньопечінковим холестазом на фоні хронічного захворювання у дослідженні Т. Реггі та співавт. (1999) та у пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом на тлі вірусного гепатиту у дослідженнях Bao-en Wang (2001), W. Xie та співавт. (2013).

В Україні на фармацевтичному ринку наявний **Гепавіста Детокс**, який володіє гепато- та нейропротекторними властивостями, чинить детоксикаційну дію, знижує рівень оксидативного пошкодження клітин, виводить токсини з кишечника, покращує нейромедіаторну передачу, сприяє регенерації нервових клітин і зменшує вираженість астенії та депресії.

Таким чином, діагностика гепатотоксичності під час хіміотерапії сьогодні може викликати труднощі у клінічній практиці лікарів, проте на тлі поліхіміотерапії виправданим є призначення гепатопротекторів з профілактичною метою у хворих групи високого ризику.

Підготувала **Ірина Неміш**

Менеджмент вагінальної інтраепітеліальної неоплазії



Рекомендації Європейського товариства онкогінекологів (ESGO) /
Міжнародного товариства з вивчення вальвовагінальних захворювань (ISSVD) /
Європейської колегії з вивчення захворювань вульви (ECSVD) /
Європейської федерації кольпоскопії (EFC) 2023 року



Вагінальна інтраепітеліальна неоплазія (VaIN) є складним для діагностики та менеджменту станом, який має високий потенціал для розвитку інвазивної карциноми. Цей стан є рідкісним, однак деякі пацієнтки схильні до підвищеного ризику його виникнення, тому знання про епідеміологію, етіологію, клінічні прояви, діагностику, а також лікування дають можливість запобігти цій патології. Частота VaIN становить 0,2-2,0 на 100 тис. жінок на рік. Рівень захворюваності на VaIN тяжкого ступеня зростає з віком, до 70-79 років (1,5 на 100 тис. жінок на рік), після чого дещо знижується.

Етіологія

У переважній більшості випадків VaIN пов'язана з інфікуванням вірусом папіломи людини (ВПЛ). VaIN легкого ступеня асоціюється з інфікуванням ВПЛ усіх генотипів, у той час як тяжка VaIN викликається генотипами високого онкогенного ризику (ВПЛ 16, 33, 45 типів). За наявності таких факторів ризику персистенції ВПЛ, як куріння, імуносупресія, інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження шийки матки високого ступеня (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) в анамнезі, жінки мають більший ризик передпухлинних уражень піхви, періанальної та анальної ділянок. Факторами ризику також можуть бути опромінення органів малого таза при інших злоякісних пухлинах, таких як рак шийки матки та ендометрія. Водночас не виявлено генетичних мутацій, пов'язаних зі спадковими формами вагінального раку.

Важливу роль у визначенні вродженої імунної відповіді пацієнтки й сприйнятливості до інфекцій, включаючи ВПЛ, відіграє стабільність та склад вагінального мікробіому. Зменшення кількості лактобацил асоціюється з персистенцією ВПЛ та тяжкістю ураження. Потенційний вплив мікробіому вагіни, пов'язаний зі зміною вагінального рН, продукцією бактеріоцину, порушеннями слизової оболонки та цілості епітелію, оксидативним стресом, а також впливом на клітинні мішені, такі як p53, pRB і сурвівін, є синергічним із впливом ВПЛ.

Термінологія та класифікація

Термінологія Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2020 року передракових уражень піхви аналогічна такій передракових уражень інших органів жіночої статеві системи. Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) включає інфікування ВПЛ та VaIN 1 ступеня, натомість як HSIL – VaIN 2-3. Невелика частка інвазивних плоскоклітинних карцином шийки матки та піхви розвивається без інфікування ВПЛ.

Хоча проведення кольпоскопії є первинним етапом діагностики VaIN, уперше термінологію для піхви було опубліковано Міжнародною федерацією цервікальної патології та кольпоскопії (IFCPC) у 2011 році (табл.). Ця класифікація забезпечує стандартизоване розпізнавання та інтерпретацію знахідок під час кольпоскопії. Для підвищеної надійності пребіопсійної кольпоскопічної діагностики деякі дослідники пропонують додати до аномальних кольпоскопічних знахідок категорію мікропапілярного малюнку та негативну пробу Шиллера. Курс місцевої терапії естрогенами у жінок у менопаузі також може сприяти певним труднощам у диференціації доброякісних атрофічних змін і справжніх неопластичних процесів. Порівнюючи кольпоскопічні знахідки при VaIN та, відповідно, дані гістопатологічного дослідження, можна відзначити отримання гірших результатів при проведенні останнього.

Діагностика

VaIN є недостатньо діагностованим захворюванням. Через відсутність симптомів його частіше виявляють після позитивного цитологічного дослідження шийки матки та/або тесту на ВПЛ за відсутності цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) під час кольпоскопії та/або біопсії або під час спостереження за пацієнтками, які раніше лікувалися від захворювання шийки матки.

До групи підвищеного ризику розвитку VaIN належать жінки:

- із раком шийки матки або цервікальним HSIL в анамнезі;
- яким було проведено гістеректомію з приводу HSIL шийки матки;
- які отримували опромінення з приводу раку статевих органів;
- із пригніченим імунітетом;
- у постменопаузі;
- які зазнали впливу діетилстильбестролу.

Більшість вагінальних уражень діагностуються при отриманні патологічного результату скринінгового тесту шийки матки. Осіб із позитивним результатом цитології за відсутності патології шийки матки необхідно обстежити на наявність патологічних змін піхви. Чутливість цитологічного методу становить 67,5-76,2%, і він є надійнішим за кольпоскопію для виявлення вагінальних уражень. У поєднанні з тестами на ВПЛ точність цитологічного дослідження можна підвищити до 95%. Часто під час візуального огляду в піхві не спостерігається серйозних уражень, які можна було б ідентифікувати. Тому обстеження піхви за допомогою кольпоскопа є обов'язковим. Воно вимагає не тільки звичайного нанесення 5% розчину оцтової кислоти, а й повної візуалізації вагінальних стінок і складок.

Кольпоскопічна оцінка піхви ускладнюється кількома факторами:

- велике поле для дослідження;
- складність візуалізації більшості змін під прямим кутом;
- зміни при кольпоскопії піхви можуть бути менш специфічними, ніж у шийці матки;
- після гістеректомії уражені ділянки можуть бути невидимими в межах культі шийки матки;
- передінвазивне захворювання часто є мультифокальним;
- важливо диференціювати LSIL від передракових станів (HSIL), щоб уникнути надмірного лікування.

При виконанні проби Шиллера під час кольпоскопії піхви лише в деяких випадках йоднегативний епітелій може свідчити про VaIN. У пацієнток у постменопаузі з вираженою атрофією вагінальної слизової оболонки інтерпретація цієї проби теж може бути складною. Рекомендовано місцеве застосування естрогенів протягом 3-4 тижнів перед обстеженням.

Гістологічне дослідження зразків, отриманих за допомогою біопсії, є золотим стандартом діагностики. Для визначення методів лікування використовується класифікація ВООЗ 2020 року.

Лікування

Немає одностайної згоди щодо того, який метод лікування VaIN є найкращим. Воно має бути індивідуалізованим, враховуючи особливості кожної пацієнтки, тяжкість захворювання та попередні терапевтичні процедури. Вибір лікувальних заходів залежить від багатьох факторів:

- вік, паритет, імунний статус, сексуальна активність пацієнтки;
- тип ураження (тяжкість і локалізація ураження, ступінь і мультицентричність захворювання);
- попереднє лікування (лікування VaIN, гістеректомія з приводу HSIL шийки матки, опромінення).

Ураження піхви низького ступеня (ВПЛ-зміни/VaIN 1; вагінальне LSIL) вважаються ознаками ВПЛ-інфекції з низьким ризиком прогресування та високим потенціалом спонтанного регресування. Ураження піхви високого ступеня (VaIN 2-3; вагінальне HSIL) мають передраковий потенціал і потребують лікування.

Існує широкий спектр методів лікування VaIN. Традиційні методи, такі як вагінектомія та радіотерапія, сьогодні використовуються лише в дуже рідкісних випадках при значній зоні ураження або стійкості до інших методів лікування. Обидва види терапії спричиняють численні ускладнення, які серйозно погіршують якість життя. Більш консервативні варіанти лікування, такі як місцеве висічення, лазерна абляція та медикаментозна терапія місцевими препаратами, є методами першої лінії, особливо в молодих пацієнток та у разі мультифокальності захворювання. Консервативне лікування спрямоване на збереження функціональної й анатомічної структури, еластичності й місткості піхви. Кожен метод лікування має переваги та недоліки, які слід обговорити з пацієнткою.

Хірургічні втручання

Хірургічні методи лікування VaIN поділяють на ексцизійні та абляційні. Для ексцизії зазвичай використовують холодний ніж, вуглекислотний (CO₂) лазер, кавітаційну ультразвукову хірургічну аспірацію та електрохірургічну петлювою ексцизією, тоді як вапоризація CO₂-лазером, фотодинамічна терапія та електрокоагуляція (діатермокоагуляція) мають абляційний ефект.

Ексцизійним методам віддають перевагу, оскільки вони дають можливість отримати зразок для гістопатологічного дослідження й дозволяють діагностувати інвазивний рак. Широке локальне висічення асоціюється з найменшим ризиком рецидиву, але воно обмежене в застосуванні, оскільки VaIN часто є мультифокальною. Відсоток успіху коливається від 66 до 81%. При повному видаленні слизової оболонки верхньої частини піхви спостерігають ускладнення, такі як кровотеча або інфекція, які виникають у 4% пацієнток; також ця процедура може призвести до вкорочення або стенозу піхви. CO₂-лазерна терапія використовується як для місцевого висічення тканин, так і для абляції. Цей метод дає кращі результати при лікуванні мультифокального захворювання з меншою кількістю ускладнень, наприклад болу і кровотечі.

Лазерне висічення зазвичай поєднується з іншими методами лікування VaIN і вимагає певного досвіду лікаря. Часткова верхня вагінектомія вважається лікуванням вибору при VaIN 3 ступеня в апікальній частині або в ділянці рубця піхви. У випадках мультифокальних уражень або уражень нижньої третини піхви верхню вагінектомію можна поєднувати з лазерною вапоризацією. Тотальна вагінектомія не є рекомендованою процедурою, оскільки унеможливує статевий акт, а отже, має виконуватися у виняткових випадках при значному поширенні уражень.

Кавітаційна ультразвукова хірургічна аспірація (CUSA) є безпечним і ефективним варіантом для VaIN, ефективність якої подібна до класичної хірургії. Ультразвукова хірургія дозволяє точно видалити епідермальні або слизові ураження без термічного чи механічного ушкодження прилеглих структур. Ця малоінвазивна процедура передбачає загальну або спінальну анестезію. При цьому CUSA потребує дорогого обладнання, обізнаності й недоступна у більшості випадків.

Процедура петльової електрохірургічної ексцизії не є методом вибору при вагінальних ураженнях через складність контролю глибини висічення. Глибокий некроз – це одне із можливих пізніх її ускладнень.

Таблиця. Клінічна / кольпоскопічна термінологія для піхви (IFCPC, 2011)

Загальна оцінка	Адекватна / неадекватна картина із зазначенням причин (запалення, кровотечі, рубцеві зміни) Зона трансформації	
Нормальні кольпоскопічні знахідки	Багатощаровий плоский епітелій: зрілий, атрофічний	
Аномальні кольпоскопічні знахідки	Загальні принципи	Поширення: верхня 1/3 піхви, нижні 2/3 піхви, передня, задня, бічні стінки (права або ліва)
	Ступінь 1 (слабо виражені ознаки)	Тонкий оцтово-білий епітелій, ніжна пунктація, ніжна мозаїка
	Ступінь 2 (виражені ознаки)	Щільний оцтово-білий епітелій, груба пунктація, груба мозаїка
	Підозра на інвазію	Атипові судини, додаткові ознаки: ламкі судини, нерівна поверхня, екзофітне ураження, некроз, виразка (некротична), пухлина / велике новоутворення
Інші знахідки	Неспецифічні ознаки: Фарбування розчином Люголя циліндричного епітелію (аденоз) (проба Шиллера): йоднегативна / йодпозитивна, лейкоплакія	
	Ерозія (травматична), кондилома, поліп, кіста, ендометріоз, запалення, стеноз піхви, зона вродженої трансформації	

Гостра мієлоїдна лейкемія з *IDH1*-мутацією — що нового в лікуванні

За результатами дослідження AGILE

Івосиденіб – перший таргетний препарат, який був спеціально розроблений для лікування пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ) та *IDH1*-мутацією. Його застосування у комбінації з азацитидином є новим ефективним варіантом лікування зазначеної патології. У глобальному подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази AGILE комбінація івосиденіб у з азацитидином продемонструвала значні переваги порівняно з азацитидином і плацебо у пацієнтів з уперше діагностованою ГМЛ та *IDH1*-мутацією, які не були придатні для інтенсивної хіміотерапії.

ГМЛ – гетерогенний мієлоїдний рак, який переважно уражає людей похилого віку (медіана віку на момент встановлення діагнозу – 68 років) [1, 2]. Пацієнти літнього віку та ті, які не є кандидатами (непридатні) для проведення інтенсивної індукційної хіміотерапії, отримують менш агресивні режими лікування, такі як цитарабін у низьких дозах або гіпометилувальні агенти. Додавання венето-клаксу до азацитидину асоціюється зі статистично значущим покращенням загальної виживаності (ЗВ) у непридатних до інтенсивної хіміотерапії пацієнтів з ГМЛ і наявністю специфічних мутацій [3, 4]. Незважаючи на досягнутий прогрес, результати лікування зазначеної групи пацієнтів з ГМЛ залишаються незадовільними. Одним із потенційних шляхів покращення результатів терапії є застосування нових таргетних препаратів, спрямованих на молекулярні зміни, які відіграють ключову роль у лейкогенезі [4, 5].

Соматичні мутації в гені, що кодує ізоцитратдегідрогеназу 1 (*IDH1*), виявляють у 6–10% пацієнтів з ГМЛ [6–9]. Мутований *IDH1* каталізує вироблення D-2-гідроксиглутарату, що призводить до порушення клітинного метаболізму й епігенетичної регуляції та сприяє онкогенезу [7, 10, 11]. Деякі дослідники припускають, що *IDH1*-мутація при ГМЛ асоціюється зі старшим віком і гіршим прогнозом, особливо в контексті нормального каріотипу [12–14].

Івосиденіб – перший у своєму класі потужний пероральний таргетований низькомолекулярний інгібітор мутованого *IDH1* – продемонстрував клінічну

активність як єдиний препарат у дослідженнях за участю пацієнтів з гематологічними та солідними пухлинами [15–18]. Дані дослідження Ib фази, в якому брали участь 23 пацієнти з нещодавно діагностованою ГМЛ та *IDH1*-мутацією, продемонстрували обнадійливу клінічну ефективність комбінованої терапії, що включала івосиденіб та азацитидин [19]. Монотерапія івосиденібом (500 мг 1 раз на добу) схвалена у США для дорослих із рецидивами або рефрактерною ГМЛ та *IDH1*-мутацією чи вперше діагностованою ГМЛ з *IDH1*-мутацією у віці 75 років і старше або з супутніми захворюваннями, що перешкоджають проведенню інтенсивної хіміотерапії [20]. У статті представлені результати дослідження III фази AGILE.

Метоги

Дизайн дослідження та рандомізація

У глобальному подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази оцінювали ефективність і безпеку комбінації івосиденіб у пацієнтів з уперше діагностованою ГМЛ та *IDH1*-мутацією, які були непридатні для інтенсивної індукційної хіміотерапії.

Івосиденіб (500 мг) або плацебо застосовували перорально 1 раз на день у поєднанні з азацитидином (75 мг/м² площі поверхні тіла підшкірно або внутрішньовенно протягом 7 днів у 28-денних циклах).

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання івосиденіб у з азацитидином або плацебо й азацитидином

з різними розмірами блоків і стратифіковані відповідно до географічного регіону та статусу захворювання (первинний або вторинний). Всі пацієнти мали отримувати лікування впродовж щонайменше шести циклів, за винятком випадків рецидиву, прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або смерті.

Пацієнти

Критерії включення пацієнтів у дослідження передбачали вік ≥ 18 років і централізовано верифікований діагноз вперше виявленої ГМЛ з *IDH1*-мутацією. Додаткові критерії відбору включали відсутність в анамнезі терапії інгібіторами *IDH1* або гіпометилувальними агентами з приводу мієлодиспластичного синдрому, оцінку загального стану за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) в межах 0–2 балів (де вищий бал відповідає більшому ступеню функціональних обмежень за 5-бальною шкалою), а також задовільні показники функції печінки та нирок.

Непридатність до інтенсивної хіміотерапії визначалася віком 75 років і старше або наявністю принаймні одного з медичних станів: оцінка за шкалою ECOG 2 бали, тяжкі серцеві розлади (наприклад, застійна серцева недостатність, що призвела до лікування, фракція викиду лівого шлуночка $\leq 50\%$ або хронічна стабільна стенокардія), тяжкі легеневі розлади (наприклад, дифузійна здатність легень $\leq 65\%$ чи об'єм форсованого видиху за 1 с $\leq 65\%$), кліренс креатиніну менше 45 мл/хв або рівень білірубіну, що у понад 1,5 разу перевищує верхню межу норми.

Кінцеві точки й оцінки

Основною первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без подій, яка визначалася як проміжок часу від рандомізації до невдачі лікування (відсутність повної ремісії – ПР – на 24-му тижні), рецидиву після досягнення ремісії або смерті з будь-якої причини, залежно від того, яка подія настала раніше. Ефективність івосиденіб оцінювалася на основі відповіді на лікування, яка визначалася дослідниками відповідно до модифікованих критеріїв оцінки відповіді при ГМЛ, розроблених Міжнародною робочою групою та Європейською мережею з лікування лейкемії (European LeukemiaNet) [21, 22].

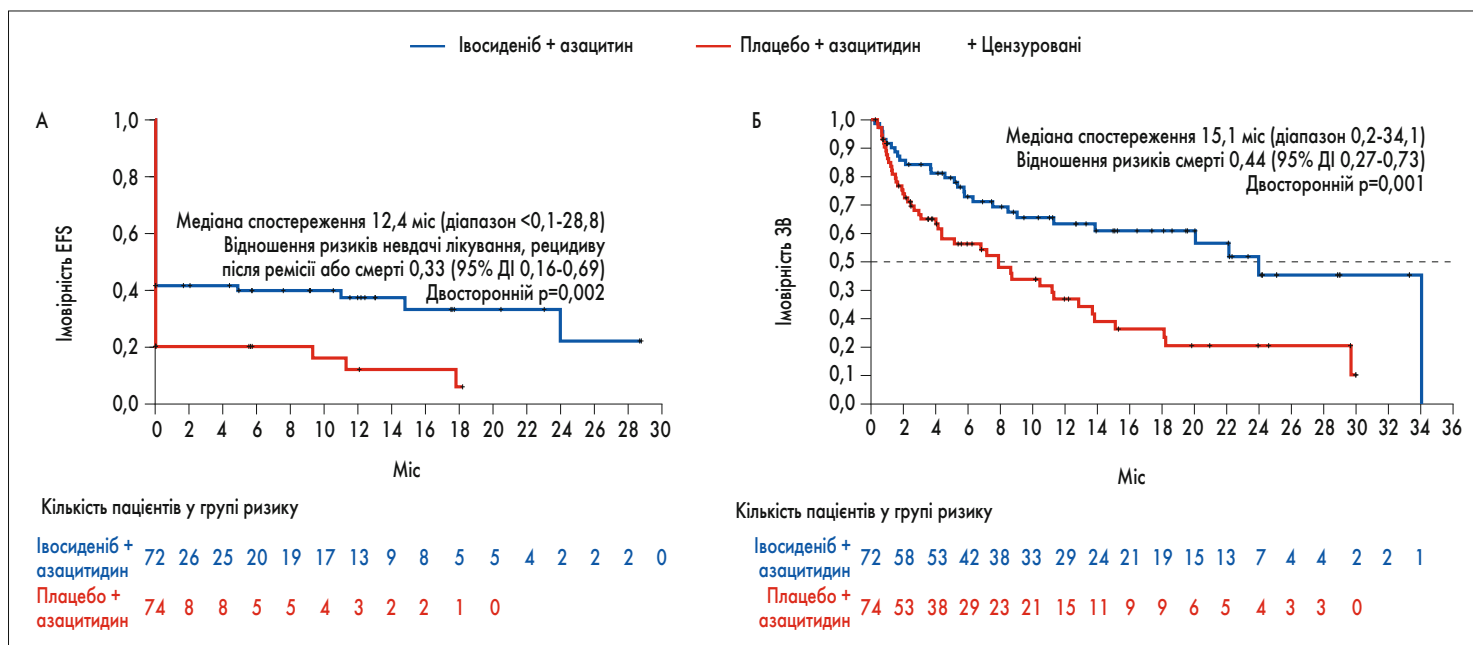
Вторинні кінцеві точки включали частоту досягнення ПР, ЗВ, частоту досягнення ПР або ПР із частковим гематологічним покращенням, частоту об'єктивної відповіді, профіль безпеки та якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Об'єктивна відповідь визначалася як ПР, ПР з частковим гематологічним покращенням, ПР з неповним гематологічним покращенням (включаючи ПР із частковим відновленням рівня тромбоцитів), часткова ремісія та морфологічний стан без лейкемії. Оцінка відповіді базувалася на результатах вивчення показників кісткового мозку та/або периферичної крові, яке проводили дослідники. Також виконано аналіз безрецидивної виживаності і ЗВ у підгрупах пацієнтів.

Розподіл пацієнтів на групи цитогенетичного ризику здійснювали відповідно до клінічних рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN) щодо лікування ГМЛ [23, 24]. Профіль безпеки та небажані явища оцінювали за допомогою фізикального обстеження, визначення загального стану за шкалою ECOG, життєвих показників, електрокардіографії у 12 відведеннях, клінічних лабораторних досліджень (гематологічних, біохімічних і коагулологічних) та реєстрації небажаних явищ (відповідно до Загальних термінологічних критеріїв побічних явищ Національного інституту раку США, версія 4.03) [25]. Якість життя, пов'язану зі здоров'ям, оцінювали у 1-й та 15-й день 1-го циклу, 1-й та 15-й день 2-го циклу, далі – у 1-й день кожного непарного циклу, наприкінці лікування та під час подальшого спостереження за безпекою з використанням питальника якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC QLQ-C30). Частота досягнення ПР з кліренсом *IDH1*-мутації порівнювалася між групами дослідження, а також проводилася оцінка початкових мутацій в інших генах.

Результати

Пацієнти

Пацієнтів включали у дослідження з березня 2018 по травень 2021 року. На момент припинення збору даних



(18 березня 2021 року) з 295 пацієнтів, які пройшли скринінг, 146 були рандомізовані: 72 – у групу івосиденібу й азацитину (медіана віку 76,0 року; діапазон 58,0-84,0) та 74 – у групу плацебо й азацитину (медіана віку 75,5 року; діапазон 45,0-94,0).

Первинна кінцева точка

Медіана періоду спостереження становила 12,4 міс. Виживаність без подій була статистично значуще довшою у групі івосиденібу й азацитину порівняно з групою плацебо та азацитину (коефіцієнт ризику – КР – невдачі лікування, рецидиву після ПР або смерті 0,33; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,16-0,69; $p=0,002$; рис. А). Оскільки більше половини пацієнтів у кожній групі не досягли ПР на 24-му тижні, медіана виживаності без подій була однаковою в обох групах: 0,03 міс (95% ДІ 0,03-11,01) у групі івосиденібу й азацитину та 0,03 міс (95% ДІ не оцінювався) у групі плацебо й азацитину. Однак розрахункова ймовірність залишитися без подій через 6

та 12 міс становила 40 та 37% відповідно у групі івосиденібу й азацитину порівняно з 20 та 12% відповідно у групі плацебо та азацитину.

Вторинні кінцеві точки

У групі івосиденібу й азацитину медіана ЗВ становила 24,0 міс (95% ДІ 11,3-34,1), а у групі плацебо й азацитину – 7,9 міс (95% ДІ 4,1-11,3; КР смерті 0,44; 95% ДІ 0,27-0,73; $p=0,001$; рис. Б).

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям

Початкові показники за питальником EORTC QLQ-C30 були доступні для 69 (96%) пацієнтів у групі івосиденібу й азацитину та 66 (89%) пацієнтів у групі плацебо й азацитину. Оцінка якості життя для групи плацебо й азацитину після 19-го циклу лікування не проводилася через відсутність даних. Загальна прихильність до лікування перевищувала 70%. Результати продемонстрували перевагу комбінації івосиденібу й азацитину за всіма субшкалами

питальника EORTC QLQ-C30. Після початкового зниження показників в обох групах, що збігалося з часом до досягнення відповіді на лікування, якість життя, пов'язана зі здоров'ям, у пацієнтів, які отримували івосиденібу та азацитин, повернулася до початкового рівня або перевищила його, тоді як у групі плацебо й азацитину покращення порівняно з початковим рівнем не спостерігалося.

Безпека

Загалом 66 (93%) з 71 пацієнта, які отримували івосиденібу та азацитин, і 69 (95%) із 73 пацієнтів, котрим вводили плацебо й азацитин, мали небажані явища 3 ступеня або вище. Небажані явища 3 ступеня або вище, що виникли у більш ніж 15% пацієнтів в обох групах, включали фебрильну нейтропенію (28% при застосуванні івосиденібу й азацитину та 34% – плацебо та азацитину), анемію (25 і 26% відповідно), нейтропенію (27 та 16%), тромбоцитопенію (19 і 23%) та пневмонію (16 і 18%).

Висновки

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази AGILE комбінація івосиденібу й азацитину забезпечила статистично значуще покращення виживаності без подій, відповіді на терапію, ЗВ порівняно з плацебо та азацитином у пацієнтів з уперше діагностованою ГМЛ та *IDH1*-мутацією, які не були кандидатами для проведення інтенсивної хіміотерапії. Ця клінічна ефективність підкріплюється прийнятними показниками якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, збільшенням частоти досягнення незалежності від гемотрансфузій і профілем небажаних явищ, який відповідає очікуваному при лікуванні гострої лейкемії.

Список літератури знаходиться в редакції. Реферативний огляд Montesinos P, Recher C, Vives S. et al. Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2022 Apr 21; 386(16): 1519-1531. DOI: 10.1056/NEJMoa2117344.

Підготувала **Анна Сочнева**

Підготовлено на замовлення
ТОВ «Серв'є Україна»

OncoHem-NonP-C1-2 (2023-2025, 2 years)-4

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Про діагностику і таргетну терапію у пацієнтів з ГМЛ й *IDH1*-мутацією та використання таргетного препарату івосиденібу у комбінації з азацитином, що є новим ефективним варіантом лікування зазначеної патології, розповів керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Вікторович Клименко.

Які мутації спостерігаються у пацієнтів з ГМЛ? Чи впливає це на прогноз?

ГМЛ характеризується високим мутаційним навантаженням. Згідно з дослідженням V.V. Prassek (2018), середня кількість мутацій в одного пацієнта становила чотири. Частота мутацій була такою: *TET2* – 42%, *DNMT3A* – 35%, *NPM1* – 32%, *SRSF2* – 25%, *ASXL1* – 21%, *RUNX1* – 19%, *FLT3-ITD* – 18%, *NRAS* – 17%, *IDH2* – 15%, *TP53* – 14%, *FLT3-TKD* – 12%, *IDH1* – 9%. Автори дійшли висновку, що пацієнти з *IDH1*-мутаціями (9%) рідко досягали ПР, а ЗВ у цій підгрупі була значно коротшою, ніж у пацієнтів з *IDH1* «дикого» типу.

Визначення мутацій у генах ізоцитратдегідрогенази було однією з найпомітніших знахідок у дослідженнях біології ГМЛ останніх десятиріч. Мутації *IDH1/2* фіксують приблизно в 20% випадків ГМЛ, зокрема, за даними різних авторів, у 6-16% хворих на ГМЛ наявні мутації гена *IDH1*, а у 8-19% пацієнтів – *IDH2*.

Коли саме варто робити тест на *IDH1*-мутацію? Які критерії є вирішальними?

Визначення *IDH1/2*-позитивності стає важливим етапом діагностики ГМЛ. Мутації *IDH1/2* вважають генетичною подією ранніх етапів лейкогенезу, тож більшість *IDH1/2*-позитивних випадків ГМЛ можна визначити вже під час первинної діагностики захворювання. Але мутація може набутися й пізніше, тож при плануванні схеми лікування при рецидивній ГМЛ перевірка мутаційного статусу *IDH1/2* вважається також доречною.

Пацієнти з ГМЛ та *IDH*-мутаціями, як правило, старшого віку (середній вік маніфестації хвороби – 67 років), мають більшу кількість тромбоцитів, вищий бластоз у кістковому мозку та периферичній крові, глибшу нейтропенію на момент встановлення діагнозу. Крім того, *IDH*-мутації здебільшого виявляють у групі середнього ризику, пацієнти частіше характеризуються нормальним каріотипом і мають підвищену частоту мутацій *FLT3-ITD* та *NPM1*. Тому треба звертати увагу на вік пацієнта та вищезазначені критерії.

Чи впливає наявність *IDH1*-мутації на прогноз і вибір лікування?

Незважаючи на чітке уявлення про особливості патогенезу *IDH*-позитивної ГМЛ, прогностичне значення *IDH*-мутацій залишається суперечливим. За даними окремих досліджень, *IDH*-мутації у поєднанні з *NPM1*-мутаціями і навіть з негативним молекулярним статусом *FLT3-ITD* були пов'язані зі сприятливішими результатами при ГМЛ у групі хворих проміжного

ризика. Інші дослідники виявили гіршу ЗВ у хворих на ГМЛ з *IDH*-мутаціями, навіть у разі якщо ця аномалія була асоційована зі сприятливою щодо виживаності мутацією гена *NPM1*. Проте дані більшості досліджень свідчать радше про відсутність істотної прогностичної значущості *IDH1/2*-мутацій. У системі стратифікації ризику ELN (2022) не враховано мутаційний статус генів *IDH* при оцінці хворих на ГМЛ. Однак мутаційний статус генів *IDH1/2* є важливим маркером предикції, оскільки визначає перспективи лікування хворих на ГМЛ таргетними препаратами – інгібіторами *IDH*.

Чому важливо обирати саме таргетну терапію для пацієнтів з ГМЛ та *IDH1*-мутацією?

Таргетна терапія, а саме препарат івосиденібу, який був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США, Європейським агентством з лікарських засобів і Міністерством охорони здоров'я України (наказ № 908 від 28.05.2024, реєстраційне посвідчення № UA/20476/01/01) для лікування пацієнтів із вперше діагностованою і рецидивуючою/рефрактерною ГМЛ, є інгібітором мутованого ферменту *IDH1*. Мутований *IDH1* перетворює альфа-кетоглутарат (α -KG) у 2-гідроксиглутарат (2-HG), що блокує диференціацію клітин і сприяє онкогенезу у гематологічних злоякісних пухлинах. У пацієнтів із гематологічними злоякісними пухлинами з *IDH1*-мутацією застосування багаторазового режиму дозування івосиденібу 500 мг на добу знижувало концентрацію 2-HG у плазмі крові до рівнів, наближених до тих, що спостерігалися у здорових осіб. У кістковому мозку пацієнтів із гематологічними злоякісними пухлинами середнє зниження концентрації 2-HG становило 93,1%.

Ефективність і безпека івосиденібу в комбінації з азацитином доведена в рандомізованому багатопроцентному подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні AGILE (ClinicalTrials.gov, NCT03173248) за участю літніх пацієнтів з уперше діагностованою ГМЛ та середнім віком ≥ 75 років, не придатних до інтенсивної хіміотерапії. Медіана періоду спостереження становила 12,4 міс, а розрахункова ймовірність залишитися без подій через 6 та 12 міс – 40 та 37% відповідно у групі івосиденібу й азацитину порівняно з 20 та 12% у групі плацебо й азацитину. Досягнення глибокої відповіді із медіаною ЗВ 24 міс зафіксовано у 42% хворих. Тож використання інгібіторів *IDH* може значно покращити результати лікування ГМЛ і дозволить відійти від наявної парадигми мутаційно агностичної високотоксичної хіміотерапії хворих.

Як вплине схвалення нової таргетної терапії івосиденібом на клінічну практику?

З появою таргетної терапії *IDH1*-позитивної ГМЛ розшириться спектр терапевтичних можливостей для цієї складної категорії хворих. Сприятливий профіль токсичності івосиденібу уможливить проведення високоефективної терапії навіть пацієнтам літнього віку, обтяженим соматичною патологією. Пацієнтам, не придатним для інтенсивної хіміотерапії, прийом івосиденібу в комбінації з азацитином істотно подовжить тривалість життя, надасть можливість досягти ремісії, оскільки інші опції у них можуть не бути використані через надмірну токсичність лікування. Для пацієнтів, придатних для інтенсивної хіміотерапії, івосиденібу може стати важливою складовою багатоконпонентної терапії, що підвищить частоту досягнення ремісії та збільшить шанси на одужання.



**Віддані
терапевтичному
прогресу
задня задоволення
потреб пацієнтів**

Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна».
04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.
Тел.: (044) 490-34-41. За додатковою інформацією
відвідайте сайт: www.servier.ua.

Copyright © 2023
ТОВ «Серв'є Україна».
Усі права захищені.

SERVIER
moved by you

Дослідники знайшли новий спосіб змусити клітини раку молочної залози гинути

Дослідники Університету штату Орегон (США) виявили сполуки, які перепрофільовують білок, що захищає ракові клітини, у вбивцю пухлин. Учені кажуть, що їхні висновки відкривають шлях до нової та ефективнішої терапії раку молочної залози й інших злоякісних новоутворень, які мають у своїй структурі білок В-клітинної лімфоми-2 (Bcl-2). Зараз плануються додаткові клінічні випробування та пошук фінансування для перевірки концепції на людях.

Багато типів клітин переробляються через запрограмований процес клітинної смерті (апоптоз). Ракові клітини нейтралізують апоптозні шляхи, тому злоякісні новоутворення безконтрольно ростуть і часто метастазують. Сімейство білків Bcl-2 відіграє важливу роль у канцерогенезі. Ракові клітини використовують експресію Bcl-2, щоб уникнути терапії та виробити резистентність. Bcl-2 – це білок проти апоптозу, який виробляється деякими злоякісними клітинами у великих кількостях і використовується як мішень багатьма дослідниками. Надмірна експресія Bcl-2 також призводить до того, що ракові клітини стають більш інвазивними та метастатичними. Інгібування Bcl-2 було успішним у лікуванні певних видів лейкемії, але не для солідних видів раку, таких як рак молочної залози.

Під час експериментів вивчали потрійний негативний рак молочної залози. Він є однією з найагресивніших форм, на нього припадає приблизно 20% усіх випадків раку молочної залози. Дослідники виявили та випробували нову сполуку, BFC1 103, яка змінює форму молекули Bcl-2. BFC1 103 індукує загибель клітин раку молочної залози та пригнічує метастазування в інші органи, наприклад, легені.

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscptsci.3c00360>

Цифрова система візуалізації на основі штучного інтелекту створена для отримання швидких результатів біопсії

Дослідники з Університету Ватерлоо (Онтаріо, Канада) винайшли цифрову медичну систему візуалізації, яка значно покращує процес виявлення новоутворень: лікарі отримують моментальні результати для швидкого й ефективного лікування всіх типів раку. Система дистанційного зондування фотонного поглинання (PARS) – інноваційна технологія, створена з нуля, є швидшою, ніж традиційні методи виявлення раку, і розроблена з метою встановити діагноз за лічені хвилини, уможливаючи швидке хірургічне втручання. Зараз пацієнти можуть чекати тижнями або навіть місяцями, щоб отримати результати біопсії, що призводить до затримок у лікуванні та підвищеного занепокоєння хворих. Робота опублікована в журналах IEEE Transactions on Biomedical Engineering та Scientific Reports.

Біопсія є вирішальним етапом у визначенні наявності та типу новоутворень. Традиційний метод гістопатології є доволі тривалим процесом, що включає взяття зразка тканини та підготовку його до аналізу – розрізання, фарбування зрізів спеціальними барвниками, встановлення зразків на предметні скельця та вивчення під мікроскопом. Замінюючи традиційні методи зображеннями з високою роздільною здатністю на основі штучного інтелекту, система PARS прискорює процес діагностики, заощаджуючи час і ресурси. Лазери застосовуються до зразка тканини, що генерує унікальний і детальний набір даних у високій роздільній здатності.

Дані передаються в систему штучного інтелекту, яка перетворює їх на стандартне гістопатологічне зображення для читання лікарем. Система усуває потребу в підготовці кількох зразків предметного скла, застосовуючи фільтри оцифрованого зображення до однієї тканини, що забезпечує багаторазове зчитування без пошкодження зразка. Нова система також є високоточною. Клінічні дослідження з використанням тканин молочної залози людини показали, що патологоанатоми не можуть відрізнити зображення, створені системою PARS, від створених звичайними методами. Цей стартап

з університету був розроблений з метою комерціалізації дослідження, щоб упродовж двох років вивести технологію на ринок.

<https://ieeexplore.ieee.org/document/10402036/authors#authors>

Учені досягли значного прогресу в новій терапії раку за допомогою заряджених частинок

Дослідники ANSTO (Австралійська організація ядерної науки і технологій) досягли значного прогресу в новому підході до лікування раку – нейтронозахоплюючій терапії частинками (NCEPT), яка має потенціал для покращення результатів для пацієнтів із глибоко розташованими дифузними пухлинами. Результати наукової розвідки, опубліковані в International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, продемонстрували, що додавання агентів захоплення нейтронів до ракових клітин під час опромінення пучком іонів вуглецю та гелію призвело до зниження їх виживання у три-п'ять разів порівняно з іонним випромінюванням.

Дані дослідження, очолюваного групою науковців з ANSTO за участю співробітників Університету Вуллонгонга, Сіднейського університету та Національного інституту квантових наук і технологій (Японія), підтверджують, що внутрішньо генеровані нейтрони можна використовувати для ефективного націлювання на мікроінфільтрати та злоякісні клітини. Терапія зарядженими частинками з посиленням захоплення нейтронів – це розширення терапії зарядженими частинками, яка використовує теплові нейтрони для доставки біохімічно спрямованої дози опромінення до пухлинних клітин. Нові результати показують, що NCEPT може забезпечувати підвищену дозу впливу на пухлинну тканину, одночасно знижуючи дози опромінення нецільової тканини.

В експериментах із клітинами гліобластоми людини науковці використовували два різних агенти захоплення нейтронів – [10B]-BPA і [157Gd]-DOTA-TPP. Вони виявили, що клітини, оброблені цими агентами, показали значно знижену виживаність і сповільнений ріст при опроміненні іонами вуглецю та гелію порівняно з необробленими клітинами. Поєднуючи просторову та часову точність терапії зарядженими частинками, лікарі можуть досягти надзвичайно високої специфічності впливу енергії на ракові клітини і тканини.

Розробка NCEPT є значним кроком уперед у вирішенні постійної потреби в інноваційних і революційних технологіях для покращення виживаності та якості життя хворих на рак. Зараз команда вчених планує подальші дослідження, щоб оцінити ефективність NCEPT *in vivo* та вивчити її потенціал для клінічного застосування. Є два патенти, пов'язані із таким підходом. Нейтронозахоплююча терапія частинками поки що недоступна в Австралії, але на сьогодні Австралійський центр протонної терапії та дослідження Брега в Аделаїді перебуває у процесі будівництва. Як очікується, він почне працювати у 2024-2025 роках.

[https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(24\)00368-7/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(24)00368-7/fulltext)

Просте полоскання ротової порожнини як предиктор раку шлунка

Звичайне полоскання ротової порожнини може забезпечити раннє виявлення раку шлунка – четвертої провідної причини смерті від раку у світі. Такий тест можливий завдяки дослідженню, яке планують презентувати на Тижні захворювань травної системи (DDW) 2024. Завдяки методу вчені змогли ідентифікувати людей, у яких були передракові стани, що має величезний потенціал для клініцистів. «У світі онкології, якщо пацієнт звертається, коли вже має рак, то це трохи пізно для нього, – каже **Шруті Редді Ператі, доктор медичних наук, головний автор дослідження і співробітник Ратгерського університету в Нью-Джерсі (США).** – Ідеальний час, щоб спробувати запобігти раку, – це передракові стани».

Дослідники проаналізували зразки бактерій із ротової порожнини 98 пацієнтів, яким призначено ендоскопічне

дослідження, у тому числі 30 хворих на рак шлунка, 30 із передраковими захворюваннями шлунка та 38 здорових осіб контрольної групи. Виявили чіткі відмінності між мікробіомами ротової порожнини здорової групи порівняно з рештою пацієнтів. Учені встановили, що мікробіоми ротової порожнини та шлунка пов'язані, і знання того, які мікроорганізми присутні в роті, свідчить про середовище шлунка. Дослідники також виявили дуже незначну різницю між зразками пацієнтів із передраковими пухлинами та пацієнтів із раком. Це вказує на те, що зміни в мікробіомі можуть відбутися, щойно середовище шлунка починає зазнавати змін, які зрештою можуть перетворитися на рак.

Отримані дані свідчать про те, що лише бактерії ротової порожнини можуть бути біомаркерами ризику раку шлунка. Ґрунтуючись на своїх висновках, автори визначили 13 родів бактерій, які представляють найбільш значні відмінності між контрольною групою та пацієнтами з раком і передраковими захворюваннями. «У Сполучених Штатах немає офіційних рекомендацій щодо скринінгу раку шлунка, і у понад половини пацієнтів виявляють захворювання, коли рак уже на пізній стадії», – ділиться **Ператі**. Науковці планують провести масштабніші дослідження в кількох установах, щоби переконатися, що результати можна узагальнити для більшої кількості населення.

<https://ddw.org/>

Використання іонотронного насоса пригнічує ріст ракових клітин в експериментальних дослідженнях

При безперервному введенні низьких доз протипухлинних препаратів поблизу злоякісних пухлин мозку за допомогою так званої іонотронної технології ріст ракових клітин різко зменшується. Дослідники з Лінчепінзького університету (Швеція) та Медичного університету Граца (Австрія) продемонстрували це в експериментах з ембріонами птахів. Результати, опубліковані у Journal of Controlled Release, є важливим кроком до використання нових видів ефективного лікування новоутворень. Подальші експерименти проводитимуться на щурах і більших тваринах, і, за підрахунками, випробування на людях можна буде розпочати протягом наступних п'яти років.

У 2021 році та сама дослідницька команда продемонструвала, як іонотронний насос можна використовувати для локального введення ліків і пригнічення росту клітин особливо злоякісної та агресивної форми пухлин – гліобластоми. Тоді проводилися експерименти на клітинах пухлини в чашці Петрі. Тепер учні зробили наступний крок до клінічного застосування методу. Дозволяючи клітинам гліобластоми рости на ембріонах птахів, спосіб випробували на живому організмі. Визначили, що ріст ракових клітин зменшився, коли низькі дози сильнодіючих препаратів (гемцитабіну) безперервно вводилися за допомогою іонотронного насоса.

Концепція майбутнього лікування гліобластоми передбачає хірургічну імплантацію іонотронного пристрою безпосередньо в мозок поблизу пухлини. Такий підхід дозволяє застосовувати низькі дози активних препаратів, минаючи гематоенцефалічний бар'єр, що запобігає проникненню в кров молекул, які є токсичними для мозку. Точне дозування, як із погляду місця, так і часу, має вирішальне значення для ефективного лікування. Крім того, цей метод може мінімізувати побічні ефекти, оскільки препарати не циркулюватимуть в організмі. Окрім пухлин головного мозку, дослідники сподіваються, що іонотроніку можна буде застосовувати до багатьох типів складних для лікування пухлин.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365924001974?via%3Dihub>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com
Спеціалізований медичний портал



Пегаспарагіназа та менеджмент токсичності у терапії гострої лімфобластної лейкемії

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) є одним з найпоширеніших онкогематологічних злоякісних новоутворень, що уражає пацієнтів різного віку. Незважаючи на значні досягнення в лікуванні ГЛЛ у дітей, терапія дорослих із цим захворюванням залишається складним завданням. Ефективний менеджмент пацієнтів з ГЛЛ є актуальною проблемою сучасної онкогематології, оскільки він безпосередньо впливає на результати лікування, якість життя пацієнтів і їх тривалу виживаність. У рамках науково-практичної конференції «Нові перспективи лікування ГЛЛ: update 2024», яка відбулася 2 травня, провідні експерти в галузі гематології й онкології обговорили останні досягнення та виклики в терапії ГЛЛ у дорослих. Учасники конференції приділили особливу увагу адаптації педіатричних протоколів для лікування підлітків і молодих дорослих, оптимізації вікових лімітів їх застосування, а також стратегіям мінімізації токсичності.



Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ) представив доповідь «Нове в лікуванні ГЛЛ для дорослих: фокус на рекомендації та протоколи».

— Сучасний стан лікування ГЛЛ у дорослих завдячує значним досягненням у цій сфері в останні десятиліття. Загальна стратегія лікування залишається незмінною, включаючи швидку діагностику, оцінку прогнозу, передфази, індукцію повної ремісії з профілактикою ураження центральної нервової системи (ЦНС), консолідацію традиційною хімотерапією або аlogenною трансплантацією стовбурових гемопоетичних клітин (D. Hoelzer, 2016).

Завдяки вдосконаленню протоколів лікування та впровадженню нових таргетних молекул тривала виживаність пацієнтів з ГЛЛ зросла за останні 30 років з 25 до 50%. Проте, незважаючи на загальний прогрес, виживаність пацієнтів з ГЛЛ значно різниться залежно від віку на момент встановлення діагнозу (G. Juliusson, 2012). Дані реєстрових досліджень свідчать про набагато кращі результати лікування у пацієнтів молодшого віку (16-29 років) порівняно зі старшими. У педіатричній популяції найкращі показники виживаності спостерігаються у віці від 1 до 10 років, тоді як у підлітків та молодих дорослих результати дещо гірші.

Приріст ефективності лікування ГЛЛ за останні роки також варіює залежно від вікової категорії пацієнтів. У молодших пацієнтів (до 45 років) спостерігалось збільшення п'ятирічної загальної виживаності (ЗВ) на 20%, тоді як у старшій віковій групі (45-59 років) цей показник зріс на 14%. Однак тривожним фактом є відсутність істотних змін ефективності лікування пацієнтів старших 60 років протягом останніх трьох десятиліть (D. Pulte, 2009).

Графіки відносної виживаності пацієнтів демонструють відчутне зниження ефективності лікування починаючи з 15-річного віку. Екстраполяція графіку з пацієнтів дитячого віку на дорослих свідчить про потенційно вищу ефективність лікування у віковому діапазоні від 15 до 50 років, ніж спостерігається на практиці. Ця різниця пояснюється відмінностями в генетиці та біології ГЛЛ у дітей, підлітків і дорослих, психосоціальними факторами, дисципліною лікування та використанням різних підходів до терапії (S.E. Siegel, 2018). У педіатричних пацієнтів менша частота несприятливих і більша сприятливих генетичних категорій порівняно з дорослими. Проте застосування протоколів, розроблених для дітей, у пацієнтів молодого віку значно покращує результати лікування підлітків і молодих дорослих.

Порівняння педіатричних протоколів CCG та дорослих CALGB у пацієнтів віком від 6 до 21 року демонструє кращу ЗВ при використанні педіатричного протоколу CCG (W. Stock, 2008). Аналогічні відмінності

спостерігаються при порівнянні інших протоколів для дорослих і дітей, зокрема E2993 і DFCl. П'ятирічна ЗВ значно відрізняється на користь педіатричних протоколів. У численних дослідженнях підтверджено, що результати лікування за схемами для дорослих значно гірші, ніж за педіатричними протоколами (J.M. Rowe, 2005; L.M. Vrooman, 2013; D.J. DeAngelo, 2015).

Важливо також чітко визначити вікові категорії пацієнтів з ГЛЛ. Підлітками та молодими дорослими, відповідно до критеріїв Національного інституту раку США, зазвичай вважають людей віком від 15 до 35-40 років, хоча існують різні підходи до класифікації (D. Hoelzer, 2016). Наприклад, Всесвітня організація охорони здоров'я включає до цієї категорії людей віком від 10 до 24 років; Європейське агентство з лікарських засобів — від 15 до 29 років. Дорослими з ГЛЛ вважаються особи віком від 35-40 до 55 років, а літніми — старше 55 років.

Педіатричні протоколи відрізняються від дорослих схем лікування за кількома ключовими аспектами. По-перше, вони включають більшу кількість хіміопрепаратів, зокрема препарати аспарагінази, вінкристині і кортикостероїди, але менше мієлотоксичних цитостатичних агентів, таких як антрацикліни й алкілюючі препарати. По-друге, педіатричні режими передбачають ранню та активнішу інтратекальну профілактику ураження ЦНС і менше використання опромінення головного мозку. Крім того, дисципліна проведення лікування, дотримання часових інтервалів та переміщення між блоками протоколу в педіатричних режимах зазвичай краща, ніж у дорослих. За педіатричними протоколами також надається більше значення моніторингу мінімальної резидуальної хвороби, вони передбачають менше показань для аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин і тривалішу підтримуючу терапію. Прикладом педіатричних протоколів, які використовуються у дорослих з ГЛЛ, є протокол Berlin — Frankfurt — Muenster (BFM), тоді як hyper-CVAD (циклофосфамід, вінкристині, доксорубіцин, дексаметазон) — типовий протокол для дорослих з усіма його недоліками, зокрема відсутністю препаратів аспарагінази та коротшою тривалістю.

Важливість використання препаратів аспарагінази, а в сучасних протоколах саме її пегільованої форми, в лікуванні ГЛЛ підтверджується історичними даними, які демонструють значне покращення виживаності дітей з початком ери використання цього препарату (S.P. Hunger, 2015). Пропуски введення аспарагінази істотно зменшують ефективність лікування пацієнтів, навіть за відсутності проблем з токсичністю. Зокрема, S. Gupta та співавт. (2020) продемонстрували, що припинення прийому доз аспарагінази пов'язане з нижчою ефективністю терапії.

Важливо зазначити, що педіатричні режими терапії ГЛЛ характеризуються нижчою токсичністю порівняно з дорослими схемами щодо гематологічної токсичності, цитопеній, інфекцій, потреби в трансфузіях продуктів крові, нейротоксичності, тромбозів і кардіоміопатії (S.E. Siegel, 2018). Проте навіть у дітей із віком спостерігається поступове збільшення ймовірності ускладнень, таких як тромбози та ураження ЦНС, при використанні тих самих протоколів (R. Hough, 2016). Крім того, застосування

педіатричних протоколів для лікування дорослих з ГЛЛ може бути складним завданням через потенційну вікову непереносимість багатокомпонентної терапії (A.S. Advani, 2021). Визначення вікового порогу для використання педіатричних протоколів у дорослих є надзвичайно важливим. Наприклад, лікування за традиційним педіатричним протоколом GRAALL-2005 зумовлювало істотне збільшення кількості подій, включаючи токсичність, для пацієнтів віком понад 55 років, тоді як в інших вікових категоріях такої розбіжності не спостерігалось (F. Huguet, 2018).

Таким чином, «педіатричний підхід» до терапії ГЛЛ у дорослих реалізується двома типами протоколів: педіатричними протоколами (немодифікованими з розширеною верхньою межею вікового ліміту) та «педіатрично натхненними» протоколами (з елементами педіатричних протоколів, інкорпорованими в дизайн для підлітків, молодих і старших дорослих). Результати сучасних досліджень педіатричних і «педіатрично натхнених» протоколів свідчать про їх ефективність у дорослих пацієнтів. Протокол CALGB 10403 для підлітків та молодих дорослих (17-39 років) забезпечував значно вищу трирічну загальну (73%) та безрецидивну (66%) виживаність порівняно з історичними даними (W. Stock, 2019). Протокол DFCl 01-175, застосований у пацієнтів віком 18-55 років з ГЛЛ, продемонстрував хороші результати без істотної різниці між молодими та літніми дорослими (виживаність без прогресування 70% у групі 18-29 років проти 67% у групі 30-50 років, ЗВ 68 проти 65% відповідно). Більшість (72%) пацієнтів змогли отримати лікування аспарагіназою протягом не менше 26 з 30 запланованих тижнів, а частота розвитку значної токсичності, зумовленої введенням аспарагінази, була однаковою в обох вікових групах (D.J. DeAngelo, 2015).

Однак глибший аналіз виявляє певні особливості використання педіатричних протоколів у дорослих. Лікування за протоколом NOPHO-2008 спричиняє збільшення частки пацієнтів групи високого ризику зі зростанням віку (від 1 до 45 років), що свідчить про відмінності в характеристиках хворих різних вікових категорій. Відповідно до отриманих даних, токсичність, а саме підвищення частоти панкреатиту та тромбозів, у пацієнтів старше 18 років порівняно з дітьми віком 10-17 років більша (N. Toft, 2018). «Педіатрично натхненні» протоколи, які містять елементи педіатричних протоколів, адаптовані для підлітків та дорослих, можуть забезпечувати ефективність, подібну до педіатричних протоколів. Однак результати лікування можуть відрізнятися залежно від дизайну протоколу та вікової категорії пацієнтів. Наприклад, протокол GRAALL-2003 зумовлював вищу смертність у фазі індукції, меншу частоту повної ремісії та нижчі ЗВ і виживаність без прогресування у пацієнтів віком 46-60 років порівняно з 15-45 років (F. Huguet, 2009).

Визначення оптимального вікового ліміту для використання педіатричного підходу залежить від конкретного протоколу. Наприклад, щодо GRAALL-2003 результати погіршуються з 45 років, тоді як щодо GRAALL-2005 істотна розбіжність спостерігається лише з 55 років. У пацієнтів старше 55 років результати терапії більшою мірою залежать від токсичності, ніж від біології хвороби та відповіді на лікування (F. Huguet, 2018).

Підсумовуючи, можна зазначити, що віковий ліміт для проведення терапії ГЛЛ за педіатричним або «педіатрично натхненим» підходом варіює залежно від протоколу. **Загалом до 45 років можна надійно використовувати педіатричний підхід, для вікового діапазону 45-55 років рішення має ґрунтуватися на оцінці результатів конкретного протоколу. Для пацієнтів старших 55 років застосування педіатричного підходу може зумовити надмірну токсичність, тому адекватний менеджмент токсичних ускладнень (зокрема, призначення кортикостероїдів, аспарагінази) є обов'язковою опцією терапії.**

*В Україні пегільована аспарагіназа зареєстрована за торговою назвою Онкаспар®. 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®. P/n № UA/18776/01/01, наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021, зміни внесені наказом МОЗ України № 2258 від 15.12.2022.

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!





Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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



Підкомітет з онкології обговорив шляхи покращення забезпечення радіофармпрепаратами

10 травня відбулася робоча нарада підкомітету з питань профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями Комітету з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування під головуванням народного депутата України, голови підкомітету Валерія Зуба. Темою обговорення стало покращення забезпечення пацієнтів і вітчизняної онкологічної служби радіоактивними лікарськими засобами (радіофармпрепаратами).

У зустрічі взяли участь представники Міністерства охорони здоров'я України, ДП «Медзакупівлі України», Фонду державного майна України, Держлікслужби, ДП «УДВП ІЗОТОП», а також науковці та фахівці у сфері онкології, ядерної медицини та ядерної фізики. Учасники обговорили концепцію розвитку ядерної медицини та впровадження в Україні власного виробництва радіоактивних лікарських засобів.

Концепція пропонує створення повноцінного циклотронного центру з виробництва вітчизняної ізотопної продукції, що може значно покращити ситуацію із забезпеченням громадян України радіофармацевтичною продукцією. Окрім цього, планується створення першої в Україні лабораторії контролю якості радіофармпрепаратів за стандартами GMP та територіальних центрів онкологічної діагностики. Такі заходи дозволять повною мірою використати потенціал національної ядерної медицини та науки для збереження життя і здоров'я громадян України.

Голова профільного підкомітету Валерій Зуб подякував учасникам за ґрунтовні презентації, фахові дискусії та слушні зауваження. Він зазначив, що питання буде детальніше вивчене з фінансово-економічної точки зору, і підкомітет підтримуватиме ідею створення власного виробництва радіофармпрепаратів на всіх державних рівнях.

За матеріалами komzdrav.rada.gov.ua

Питання організації ефективного онкоскринінгу в Україні

8 травня на базі підкомітету з питань профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями Комітету з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування відбулась робоча нарада щодо реалізації плану організації виконання рішення Ради національної безпеки й оборони від 22 грудня 2023 р. «Щодо профілактики, ранньої діагностики та лікування злоякісних новоутворень», введеного в дію Указом Президента України № 842/2023 від 22 грудня 2023 р. Указ став важливим орієнтиром для подальшого розвитку вітчизняної онкологічної служби та поставив перед фахівцями конкретні завдання, зокрема розробку порядку популяційного скринінгу для ранньої діагностики злоякісних новоутворень, порядку скринінгу та ранньої діагностики злоякісних новоутворень, а також моніторингу стану здоров'я пацієнтів з груп ризику та з передпухлинною патологією.

У зустрічі взяли участь представники Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, НІР, науковці й фахівці з клінічної онкології та патоморфології. Учасники зосередили увагу на питанні скринінгу злоякісних новоутворень.

Під час дискусії наголошувалося на потребі удосконалення методик онкоскринінгу та визначення чітких і зрозумілих механізмів його організації та проведення, особливо для сімейних лікарів. Хоча Програма медичних гарантій на 2024 р. включає значну частину пакетів послуг на безоплатній основі, статистика показує, що лише 20% сімейних лікарів направляють

пацієнтів на подальші обстеження в рамках онкоскринінгу.

Голова профільного підкомітету Валерій Зуб підсумував: «Працюємо над тим, щоб скринінг став зрозумілішим, ефективнішим та доступнішим! Дякую всім дотичним, хто долучається до впровадження передбачених указом змін!».

За матеріалами komzdrav.rada.gov.ua

МОЗ завершило роботу над підзаконними актами до закону про медканабіс

15 травня МОЗ завершило роботу над підзаконними актами, необхідними для повноцінного запуску Закону «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis)...» із 16 серпня. Розроблено п'ять нових нормативно-правових актів та внесено зміни до дев'яти чинних. Документи перебувають на погодженні у центральних органах виконавчої влади та винесені на громадське обговорення. Після опрацювання наданих пропозицій і коментарів МОЗ внесе документи на розгляд уряду.

Нові нормативні акти затверджують перелік хвороб і станів, за яких лікар може призначити ліки на основі медканабісу, випадки, коли такі ліки заборонені для призначення, форми лікарських засобів та умови їх відпуску. Призначити ліки на основі канабісу зможуть лікарі первинної ланки медичної допомоги або лікарі з надання спеціалізованої медичної допомоги за електронним рецептом.

Усі операції з медичним канабісом суворо контролюватимуться і вноситимуться до електронної інформаційної системи обліку, держателем та адміністратором якої буде Держлікслужба. Суб'єкти господарювання будуть зобов'язані вносити інформацію про операцію протягом 5 днів після її здійснення.

Для пришвидшення доступу пацієнтів до ліків пропонується скоротити терміни проведення експертизи матеріалів щодо активного фармацевтичного інгредієнта до 30 днів. Будь-яка діяльність, пов'язана з медканабісом, ліцензуватиметься, а для ввезення / вивезення на / з території України медичного канабісу та ліків з нього буде потрібен дозвіл Держлікслужби.

МОЗ наголошує, що використання канабісу буде дозволене лише в медичних і наукових цілях, а рекреаційне вживання залишається під забороною і є кримінальним правопорушенням.

На громадське обговорення винесено низку постанов Кабміну, змін до чинних постанов, а також накази МОЗ, що регулюють різні аспекти обігу медичного канабісу в Україні.

За матеріалами moz.gov.ua

Кабмін виключив канабіс та його похідні з переліку особливо небезпечних речовин

24 травня Кабінет Міністрів України підтримав одну з ключових постанов, необхідних для реалізації Закону України № 3528-IX, яка вносить зміни до переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

Згідно з постановою, канабіс, смоли канабісу, екстракти й настойки канабісу будуть виключені з переліку особливо небезпечних речовин, обіг яких заборонено, та включені до списків наркотичних засобів і психотропних речовин, обіг яких обмежено. Тетрагідроканнабіол також буде виключено з переліку особливо небезпечних психотропних речовин.

Постанова дозволяє культивування рослин роду коноплі для промислових цілей за умови

використання насіння, зібраного із сортів рослин, у висушеній соломі яких гранично допустимий вміст концентрації тетрагідроканнабінолу не перевищує 0,2%. З 16 лютого 2027 р. цей показник має не перевищувати 0,3%.

Для культивування рослин роду коноплі в медичних цілях вміст концентрації тетрагідроканнабінолу у висушеній соломі має дорівнювати або перевищувати 0,3%, а такі рослини мають використовуватися для виробництва (виготовлення) лікарських засобів.

Постанова набуває чинності 16 серпня 2024 року одночасно із введенням в дію Закону № 3528-IX.

Ліки на основі канабісу пацієнт зможе отримати відповідно до медичних показань, виключно за призначенням лікаря і за електронним рецептом.

За матеріалами moz.gov.ua

В Україні запроваджується особистий кабінет пацієнта в ЕСОЗ

Кабінет Міністрів України прийняв постанову, яка впроваджує особистий кабінет пацієнта в Електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ).

Електронний кабінет пацієнта дозволить українцям самостійно взаємодіяти з ЕСОЗ. Така взаємодія надасть можливість людям безбар'єрно реалізовувати встановлені законом права і самостійно користуватися електронними сервісами. Нагадаємо, що ЕСОЗ є двокомпонентною системою. Вона складається з центральної бази даних та електронних медичних інформаційних систем (МІС).

Запуск функціональних можливостей особистого кабінету передбачає, що пацієнт відтепер матиме доступ до власних персональних даних, які зберігаються у центральній базі даних ЕСОЗ.

Доступ буде забезпечуватися у кілька способів: через електронні МІС та Єдиний державний вебпортал електронних послуг, у тому числі мобільний додаток порталу «Дія». Вхід до ЕСОЗ пацієнт здійснюватиме із застосуванням власного електронного підпису.

На першому етапі впровадження користувачі особистого кабінету зможуть:

- самостійно зареєструвати себе як пацієнта в центральній базі даних ЕСОЗ;
- самостійно подавати декларації про вибір лікаря (сімейного лікаря, терапевта чи педіатра), переглядати раніше подані декларації, а за потреби – розірвати декларацію з лікарем;
- у разі необхідності – змінити свої персональні дані, що містяться в центральній базі даних ЕСОЗ (до прикладу, прізвище після одруження).

Окрім зручних сервісів для пацієнта запуск особистого кабінету дозволить знизити навантаження на медичних працівників, адже раніше більшість зазначених змін вносили до системи саме вони.

Сьогодні в Україні вже існують деякі пацієнтські електронні сервіси, за допомогою яких можна записатися на візит до лікаря, переглянути певну інформацію щодо медичного обслуговування, що вноситься лікарями та зберігається в закладі охорони здоров'я або МІС. Однак дотепер жодні цифрові сервіси для пацієнтів не були пов'язані з центральною базою даних ЕСОЗ.

Наразі реалізується перший етап впровадження особистого кабінету пацієнта. Надалі будуть з'являтися нові можливості й електронні сервіси, щоби українці незалежно від регіону чи закладу охорони здоров'я могли безперешкодно користуватися електронними послугами у сфері охорони здоров'я.

За матеріалами <https://nszu.gov.ua/>



А.П. Безносенко

Онкологічні наслідки ожиріння у жіночій популяції: від механізмів до профілактики

Онкологічні захворювання залишаються однією з найгостріших проблем охорони здоров'я у світі, особливо серед жіночого населення. Рак грудної залози, яєчника, ендометрію та колоректальний рак становлять значну частку в структурі онкологічної захворюваності та смертності жінок. Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні, захворюваність на деякі види раку продовжує зростати, що вимагає посиленої уваги до факторів ризику та стратегій профілактики. В останні десятиліття особливу увагу дослідників привертає роль ожиріння у розвитку онкологічних захворювань. У рамках науково-практичного майстер-класу «Метаболічний синдром в ендокринно-гінекологічному аспекті: інсулінорезистентність, ожиріння, СПКЯ» завідувач відділу торакоабдомінальної онкології клініки онкохірургії ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), кандидат медичних наук Андрій Петрович Безносенко представив доповідь «Онкологічні ризики у жінок з ожирінням – на що звертаємо особливу увагу». Він, зокрема, розповів про фактори

підвищеного ризику розвитку 13 типів злоякісних пухлин, які складають понад 40% усіх онкологічних захворювань. Особливу увагу було приділено механізмам впливу надлишкової ваги на канцерогенез, включаючи підвищену продукцію естрогенів жировою тканиною, інсулінорезистентність і хронічне запалення.

— Онкологічні захворювання є гетерогенною групою видів патології, що характеризується неконтрольованим поділом і поширенням аномальних клітин. Ця група включає понад 200 різних нозологічних одиниць, кожна з яких має унікальні особливості перебігу, етіології, прогнозу й потребує різних терапевтичних підходів. Незважаючи на таку різноманітність, ключовою характеристикою, що об'єднує всі онкологічні захворювання, є їх генетична природа. Трансформація нормальних клітин у злоякісні неодмінно пов'язана зі змінами в генетичній інформації, особливо в генах, що контролюють клітинний цикл і проліферацію.

Рак – генетичне захворювання, спричинене змінами в генах, які контролюють функціонування наших клітин, особливо те, як вони ростуть і діляться.

Етіологічні фактори онкогенезу можна розділити на три основні категорії. Перша категорія – це спонтанні мутації під час поділу клітин, ризик яких зростає з віком, що пояснює підвищену частоту онкологічних захворювань у старших вікових групах. Друга категорія включає зовнішні фактори, що пошкоджують ДНК, такі як ультрафіолетове випромінювання, куріння, алкогольні напої, особливості харчування, вірусні інфекції (наприклад, вірус гепатиту В, папіломи людини). Третя категорія – це спадкові генетичні мутації, які хоч і неможливо змінити, але їх вчасне виявлення дозволяє застосувати превентивні заходи.

Класифікація злоякісних новоутворень досить розгалужена. Карциноми складають близько 90% всіх злоякісних пухлин і є найпоширенішим типом. До інших типів належать саркоми (пухлини сполучної тканини), лейкомі та лімфоми (новоутворення кровотворної та лімфатичної систем), гліоми (пухлини нервової тканини), гермінгенні та нейроендокринні пухлини, множинна мієлома та меланома. Важливо відзначити, що термін «рак» часто використовується як узагальнююче поняття, проте в строгому сенсі він стосується лише карцином – злоякісних пухлин епітеліального походження.

Ожиріння як фактор ризику розвитку онкологічних захворювань. Результати сучасних досліджень демонструють значний зв'язок між ожирінням і підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень. За даними когортних досліджень, ожиріння є фактором підвищеного ризику розвитку 13 типів злоякісних пухлин, які складають понад 40% усіх онкологічних захворювань.

Механізми впливу ожиріння на канцерогенез є комплексними та не повністю вивченими. Проте виділяють кілька ключових факторів.

- Надлишок жирової тканини продукує підвищену кількість естрогенів, що пов'язано з ризиком розвитку раку грудної залози (РГЗ), ендометрію та яєчника.
- Підвищений рівень інсуліну й інсуліноподібного фактора росту може сприяти розвитку раку кишечника, нирок та ендометрію.

- Збільшення продукції гормону росту в жировій тканині стимулює частіший поділ клітин, що підвищує ймовірність виникнення мутацій.
- Хронічне запалення, характерне для ожиріння, призводить до активації імунних клітин, які прискорюють клітинний поділ.
- Коморбідні стани, асоційовані з ожирінням, такі як жовчнокам'яна хвороба та неалкогольна жирова хвороба печінки, сприяють оксидативному стресу та пошкодженню ДНК, підвищуючи ризик виникнення раку жовчних шляхів і печінки.

Окрім біологічних факторів, ожиріння створює анатомічні та психологічні бар'єри для своєчасної діагностики. Наприклад, жінки з надлишковою масою тіла рідше проходять планові гінекологічні огляди через емоційний стрес і фізичні обмеження медичного обладнання.

РГЗ та ожиріння мають особливо сильний зв'язок. Метааналіз T. Dehesh та співавт. (2023), що включав 102 дослідження, ідентифікованих в базах даних PubMed, Scopus, EMBASE та Web of Science з січня 1990 по січень 2023 року, продемонстрував достовірний ризик захворювання на РГЗ у жінок з надлишковою масою тіла порівняно з жінками з нормальною вагою. Цей зв'язок особливо виражений у жінок у постменопаузі, що пояснюється підвищеною продукцією естрогенів жировою тканиною.

Найбільш вражаючі дані отримані щодо зв'язку ожиріння з раком ендометрію. Згідно з метааналізом K.I. Avgerinos та співавт. (2018), опублікованим у журналі Metabolism, рак ендометрію в 7 разів частіше зустрічається у пацієток з тяжким ожирінням та в 2-4 рази частіше – з ожирінням або надлишковою масою тіла. Дані іншого метааналізу свідчать про збільшення у 2,5 разу ризику розвитку раку ендометрію при ожирінні, а в осіб з тяжким ожирінням (індекс маси тіла ≥ 35) ризик зростає майже в 5 разів порівняно з жінками з нормальною масою тіла (E. Shaw, 2016). Важливо зазначити, що ожиріння в ранньому віці пов'язане з помірним підвищенням ризику розвитку раку ендометрію в подальшому, навіть після нормалізації маси тіла.

Зв'язок між ожирінням та раком яєчника є більш складним. Дані сучасних досліджень демонструють, що ця асоціація різнилась залежно від менопаузального статусу жінки та гістологічного типу пухлини. Зокрема, S.A. Farghaly (2015) визначив, що з понад 495 тис. здорових жінок, яких проспективно спостерігали, смертність внаслідок раку яєчника була підвищена саме у пацієток з ожирінням порівняно з жінками з оптимальною масою тіла. Ці дані пояснюються різноманітністю тканин, які можуть бути джерелом пухлин яєчників, що призводить до різних етіологічних факторів і прогнозів для різних типів новоутворень.

Важливо відзначити, що ожиріння не лише підвищує ризик розвитку онкологічних захворювань, а й може негативно впливати на результати їх лікування. Пацієнти з ожирінням часто мають супутню патологію, таку як артеріальна гіпертензія та цукровий діабет, це може призводити до необхідності зниження доз хіміопрепаратів, що у свою чергу знижує ефективність лікування.

Колоректальний рак (КРР) є одним із найбільш асоційованих з ожирінням онкологічних захворювань. У Європейському Союзі близько 11% пацієнтів з КРР мають надлишкову масу тіла. Ожиріння пов'язане з підвищенням ризику КРР на 30-70% у чоловіків, тоді як у жінок цей зв'язок менш виражений, але все ж наявний. Особливу увагу привертає вісцеральний жир, який асоціюється з абдомінальною онкологічною патологією. Дослідники показують, що кожен додатковий пункт індексу маси тіла створює додатковий ризик 1,03 для розвитку КРР (M. Bardou, 2013).

Рак нирки також демонструє сильний зв'язок з ожирінням. Метааналіз когортних досліджень і досліджень типу випадок-контроль підтвердив позитивний зв'язок між ожирінням і раком нирки, незалежно від інших факторів ризику, включаючи артеріальну гіпертензію. Цей зв'язок виявився сильнішим у жінок, хоча також спостерігається й у чоловіків (K.M. Wilson, 2016). Механізми впливу ожиріння на канцерогенез пухлин нирок недостатньо вивчені, проте такі фактори, як резистентність до інсуліну, інсуліноподібний фактор росту, статеві стероїдні гормони та біохімічні маркери, зокрема адипонектин, можуть бути визначальними в цьому аспекті.

Інші види раку, асоційовані з ожирінням, – рак стравоходу (ризик підвищується майже в 5 разів у людей з надлишковою масою тіла), рак кардіального відділу шлунка, печінки, підшлункової, щитоподібної залози, жовчного міхура, множинна мієлома. Для всіх цих нозологій ризик розвитку захворювання принаймні вдвічі вищий у людей з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (K.I. Avgerinos, 2018).

Враховуючи ці дані, нормалізація маси тіла розглядається як важливий фактор зниження ризику захворювання на рак разом з відмовою від куріння, обмеженням вживання алкоголю, захистом від надмірного впливу ультрафіолетового випромінювання й вакцинацією проти вірусів папіломи людини та гепатиту В.

З огляду на підвищений ризик онкологічних захворювань у людей з надлишковою масою тіла, рекомендується більш інтенсивне проведення скринінгових обстежень для цієї групи пацієнтів. Зокрема, Європейська ендоскопічна асоціація рекомендує починати проведення колоноскопії з 40-річного віку для осіб з індексом маси тіла вище 25, навіть за відсутності інших симптомів.

Таким чином, ожиріння є важливим модифікованим фактором ризику для багатьох видів раку. Розуміння цього зв'язку має критичне значення для розроблення ефективних стратегій профілактики та раннього виявлення онкологічних захворювань.

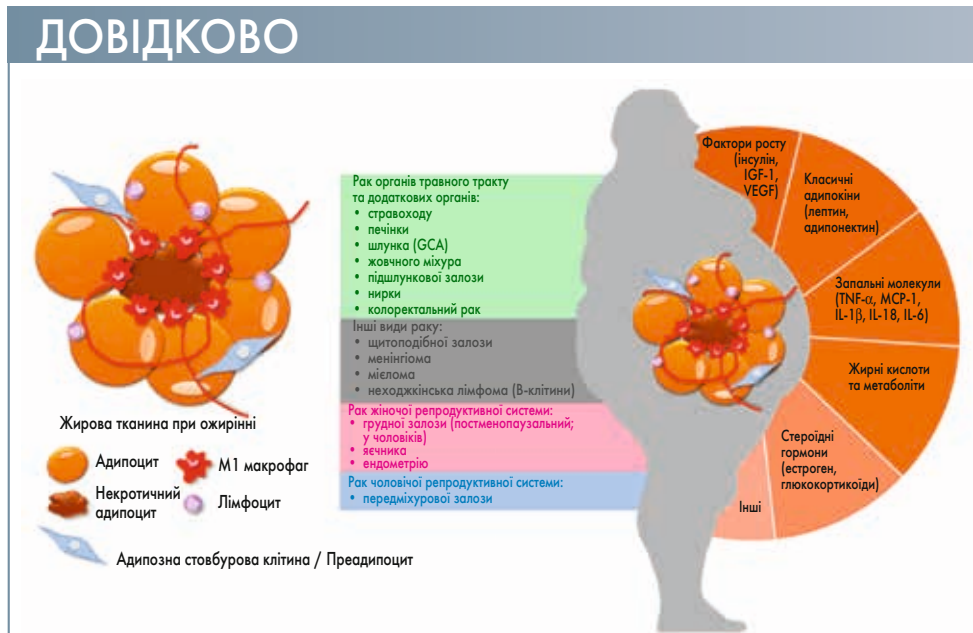
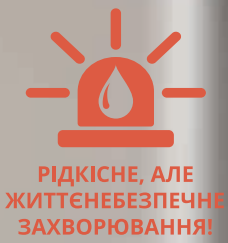


Рис. Ожиріння пов'язане з більше ніж 13 типами раку в організмі (адаптовано за Xu Y.X.Z., Mishra S. Obesity-Linked Cancers: Current Knowledge, Challenges and Limitations in Mechanistic Studies and Rodent Models. Cancers (Basel). 2018 Dec 18; 10(12): 523. doi: 10.3390/cancers10120523)

GCA – аденокарцинома кардіального відділу шлунка; IGF – інсуліноподібний фактор росту; VEGF – фактор росту ендотелію судин; IL – інтерлейкін; TNF – фактор некрозу пухлини; MCP – моноцитарний хемоатрактантний білок.

Біла жирова тканина містить різноманітні типи клітин, включаючи адиipoцити, жирові стовбурові клітини, ендотеліальні клітини, а також численні резидентні та інфільтруючі імунні клітини. В умовах ожиріння біла жирова тканина секретує широкий спектр молекул з аутокринними, паракринними й ендокринними функціями. Ці молекули включають фактори росту, адипокіни, прозапальні медіатори, жирні кислоти, ліпідні метаболіти та інші сполуки, які формують сприятливе мікросередовище для канцерогенезу.



РІДКІСНЕ, АЛЕ
ЖИТТЕНЕБЕЗПЕЧНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

**ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —
ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!¹⁻⁴**

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:




ТОЧНІСТЬ¹ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ^{2,3,5,6}

У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ

З IDH1 R132

IDH1

Гострий мієлоїдний лейкоз⁴ Метастатична холангіокарцинома⁴



ТІБСОВО

івосиденіб таблетки 250мг

IDH1 - мутація ізоцитратдегідрогенази-1
Фото з фотобанку.

1. Під точністю мається на увазі механізм таргетної дії івосиденіб (Тібсово), який є інгібітором мутантного ферменту ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH1)¹⁻⁶. 2. Ефективність івосиденіб (Тібсово) була доведена в дослідженні Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 022;386:1519-1531. 3. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. JAMA Oncol 2021;7:1669-1677. 4. 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 ТІБСОВО Р/п № UA/20476/01/01, Наказ МОЗ України №908 від 28.05.2024 р. 5. NCCN Guidelines Version 3, 2024. Acute Myeloid Leukemia. Published May 17, 2024. 6. NCCN Guidelines Version 3.2024. Biliary Tract Cancers. Published July 2, 2024.

КОРОТКА ОСНОВНА ІНФОРМАЦІЯ

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тібсово

СКЛАД*: діючі речовини: івосиденіб (ivosidenib); 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 250 мг івосиденіб;

ЛІКАРСЬКА ФОРМА*: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА*: Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X62.
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ*: Механізм дії. Івосиденіб є інгібітором мутантного ферменту ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH-1). Мутантний IDH-1 перетворює альфа-кетоглутарат (α-KG) у 2-гідроксиглутарат (2-HG), який блокує клітинну диференціацію і сприяє онкогенезу як у гематологічних, так і в негематологічних злоякісних пухлинах. Механізм дії івосиденіб, окрім його здатності знижувати рівень 2-HG і відновлювати клітинну диференціацію, повністю не вивчений за різними показаннями.

ПОКАЗАННЯ*: Тібсово у комбінації з азацитидином призначений для лікування дорослих пацієнтів із вперше виявленим гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ) з мутацією ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH-1) R132, яким не може бути призначена стандартна індукційна хіміотерапія. Тібсово у монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з місцевопоширеною або метастатичною холангіокарциномою з мутацією IDH-1 R132, які попередньо пройшли щонайменше одну лінію системної терапії.

ПРОТИПОКАЗАННЯ*: Гперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Одночасне застосування з індукторами CYP3A4 сильної дії або дабігатраном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Вроджений синдром подовженого QT-інтервалу. Раптова смерть або поліморфна шлуночкова аритмія в сімейному анамнезі. Інтервал QT/QTc > 500 мсек незалежно від методу коригування.

ВЗАЄМОДІЯ*: *Протипоказано*: з індукторами CYP3A4 сильної дії; з дабігатраном

Не рекомендовано: з інгібіторами CYP3A4 помірної або сильної дії; з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT; Івосиденіб інгібує OAT3, транспортний поліпептид органічних аніонів 1B1 (OATP1B1) та 1B3 (OATP1B3). Тому може збільшитися системна концентрація субстратів OAT3 або OATP1B1/1B3. Якщо можливо, слід уникати одночасного застосування Тібсово з субстратами OAT3. Івосиденіб індукуює CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 і може індукувати CYP2C19. Тому, може зменшитися системна концентрація субстратів цих ферментів. Під час лікування Тібсово слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів, які не є субстратами UGT. *Застереження*: гормональні контрацептиви.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ*: *Диференціальний синдром у пацієнтів з ГМЛ*: упродовж лікування івосиденібом повідомлялося про випадки виникнення диференціального синдрому. Якщо не проводити лікування диференціального синдрому, він може бути небезпечним для життя або може призвести до летального наслідку. Слід повідомити пацієнта про ознаки та симптоми диференціального синдрому та про

необхідність негайно звернутися до лікаря в разі їх виникнення, а також нагадати про необхідність постійно носити з собою пам'ятку для пацієнта. Якщо серйозні ознаки/симптоми зберігаються понад 48 годин після початку застосування системних кортикостероїдів, необхідно припинити лікування препаратом Тібсово.
Подовження QTc-інтервалу: Слід негайно вжити відповідних заходів при виявленні будь-яких відхилень. У разі появи симптоматики подовження QT-інтервалу, слід зробити ЕКГ за клінічними показаннями. У разі блювання та/або діареї важкого ступеня, необхідно провести оцінку порушення балансу електролітів у сироватці крові, особливо калію та магнію. Пацієнтів слід повідомити про ризик подовження QT-інтервалу, його ознаки та симптоми (пальпітація, запаморочення, непритомність або навіть зупинка серця), а також порадити негайно звернутися до лікаря в разі їх виникнення. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 помірної або сильної дії підвищує плазмову концентрацію івосиденіб. Це може призвести до підвищення ризику подовження QTc-інтервалу, тому під час лікування препаратом Тібсово слід розглянути можливість призначення альтернативних препаратів, які не є інгібіторами CYP3A4 помірної або сильної дії. У разі неможливості призначення альтернативної терапії, пацієнтів слід лікувати з обережністю й ретельно контролювати на наявність подовження QTc-інтервалу. Одночасне застосування з лікарськими засобами, які подовжують QTc-інтервал може призвести до підвищення ризику подовження QTc-інтервалу, тому одночасне застосування з Тібсово слід за можливості уникати. У разі неможливості призначення альтернативної терапії, пацієнтів слід лікувати з обережністю й ретельно контролювати на наявність подовження QTc-інтервалу. Під час лікування івосиденібом пацієнти із застійною серцевою недостатністю або порушенням електролітного балансу мають перебувати під ретельним медичним наглядом із періодичним проведенням моніторингу ЕКГ та рівня електролітів. Лікування препаратом Тібсово слід остаточно припинити, якщо в пацієнтів розвивається подовження QTc-інтервалу з ознаками чи симптомами небезпечної для життя аритмії. Слід з обережністю застосовувати івосиденіб у пацієнтів із рівнем альбуміну нижче норми або недостатньою масою тіла. *Порушення функції нирок тяжкого ступеня*: слід з обережністю застосовувати Тібсово в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня та встановити ретельний медичний нагляд за станом пацієнта. *Порушення функції печінки*: слід з обережністю застосовувати Тібсово в пацієнтів із порушенням функції печінки помірного та важкого ступеню та встановити ретельний медичний нагляд за станом пацієнта (категорія В та С за класифікацією Чайлда-П'ю). *Допоміжні речовини*: містить лактозу та менше 1 ммоль натрію, тобто майже вільний від натрію.

ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДЬЮ*: *Фертильність**: Дані щодо впливу івосиденіб на фертильність людини відсутні. *Вагітність*: Недостатньо даних щодо застосування івосиденіб вагітними жінками. *Годування грудью**: Під час лікування препаратом Тібсово годування грудью слід припинити та щонайменше протягом одного місяця після застосування останньої дози. *Жінки дітородного віку / Контрацепція**: Жінки репродуктивного віку повинні пройти тест на вагітність перед початком лікування препаратом Тібсово та їм слід запобігати вагітності протягом терапії та протягом щонайменше 1 місяця після застосування останньої дози.

ЗДАТНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ПРИ КЕРУВАННІ АВТОТРАНСПОРТОМ АБО ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ*: Івосиденіб має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. У деяких пацієнтів, які застосовували івосиденіб, повідомлялося про

випадки втоми та запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»), що слід враховувати під час оцінки здатності пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*: Лікування повинен призначити лікар з досвідом проведення протипухлинної терапії. Перед застосуванням Тібсово, пацієнти повинні отримати підтвердження щодо наявності IDH1 R132 мутації за допомогою відповідного діагностичного тесту. Перед початком лікування слід зробити електрокардіограму (ЕКГ), по частоті серцевих скорочень інтервал QT (QTc) повинен бути меншим за 450 мсек, та провести повний аналіз крові та хімічний аналіз крові перед початком лікування препаратом Тібсово. *Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ)*: Рекомендована доза становить 500 мг івосиденіб (2 таблетки по 250 мг) перорально один раз на добу. Застосування івосиденіб слід розпочинати з 1-го дня циклу 1 у комбінації з азацитидином у дозі 75 мг/м² площі поверхні тіла, внутрішньовенно або підшкірно, один раз на добу, з 1-го по 7-ий дні кожного 28-денного циклу. Рекомендується проведення щонайменше 6 циклів лікування пацієнтів. *Холангіокарцинома*: Рекомендована доза становить 500 мг івосиденіб (2 таблетки по 250 мг) перорально один раз на добу. Не вживати їжу протягом 2 годин до і протягом 1 години після застосування препарату. Рекомендовано коригування дози при одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 помірної або сильної дії. Рекомендовані коригування дози при виникненні побічних реакцій (синдром диференціації, лейкоцитоз, подовження QTc-інтервалу, інші побічні реакції \geq 3-го ступеня тяжкості).

ПЕРЕДОЗУВАННЯ*. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ***: *ГМЛ*. Дуже часто: диференціальний синдром, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, нейтропенія, безсоння, головний біль, запаморочення, блювання, біль у кінцівках, артралгія, біль у спині, подовження QT-інтервалу на ЕКГ. Часто: лейкопенія, периферична нейропатія, орофарингеальний біль. *Холангіокарцинома*. Дуже часто: анемія, зниження апетиту, периферична нейропатія, головний біль, асцит, діарея, блювання, нудота, біль в абдомінальній ділянці, висипання, втома, збільшення рівня аспартатамінотрансферази, збільшення рівня білірубину в крові. Часто: жовтяниця холестатична, гіпербілірубінемія, падіння, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, збільшення рівня аланінамінотрансферази, зниження рівня лейкоцитів, зниження рівня тромбоцитів. Звіт про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

УПАКОВКА*: По 60 таблеток у пляшці; по 1 пляшці в коробці з картону

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ*: За рецептом.

ВИРОБНИК*: Серв'є Індустрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

*Детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТІБСОВО Р/П № UA/20476/01/01; Наказ МОЗ України №908 від 28.05.2024. www.servier.com
Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

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
Copyright © 2024, ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені.

ТСV-C1-2 (2023-2025, 2 years)-3

SERVIER
moved by you