

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!



На межі вигорання: виклики сучасної медичної практики

В умовах зростання навантаження на систему охорони здоров'я та підвищених вимог до медичних працівників проблема професійного вигорання набуває дедалі більшої актуальності. Особливо гостро це питання постає серед жінок-медиків, які становлять значну частину медичної спільноти й стикаються з додатковими викликами у професійній діяльності. Комплексний характер синдрому професійного вигорання, його особливості в контексті гендерної специфіки потребують науково обґрунтованих підходів до його подолання. У межах Національного форуму за міжнародної участі «Жінки в медицині: професійний ріст та лідерство» лікар-психіатр, медичний психолог, медичний директор МЦ «Нейромед» Беата Яношівна Надь презентувала доповідь «Вигорання/харасмент», у якій представила комплексний аналіз проблеми професійного вигорання серед медичних працівників, акцентуючи увагу на специфіці цього явища серед жінок-медиків.

У сучасній медичній практиці проблема професійного вигорання набуває дедалі більшої актуальності, особливо серед жінок-медиків. Згідно з останніми дослідженнями, показники вигорання серед медичних працівників коливаються від 16 до 86%, у середньому становлячи 57%. Така тривожна статистика потребує глибокого аналізу та розробки ефективних стратегій протидії цьому явищу.

! Синдром вигорання, включений до Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду як професійне явище, визначається як стан фізичного, емоційного або мотиваційного виснаження, що характеризується порушенням продуктивності на роботі, втомою, безсонням і підвищенням схильності до соматичних захворювань, а також потенційним зловживанням алкоголем або іншими психоактивними речовинами з метою тимчасового полегшення стану.

Важливо зазначити, що професійне вигорання не класифікується як захворювання, а розглядається як синдром, що є результатом хронічного стресу на робочому місці, з яким людина не змогла впоратися. Цей стан характеризується трьома основними вимірами: почуттям виснаження або браком енергії, відстороненістю від роботи або почуттям негативізму чи цинізму, пов'язаним із професійною діяльністю, та зниженням професійної ефективності. Особливо небезпечним є те, що вигорання може призводити до розвитку депресії, тривожних розладів і значного погіршення якості життя.

Аналіз поширеності вигорання серед різних медичних спеціальностей показує цікаву картину. Найвищий рівень спостерігається в лікарів невідкладної допомоги, що безпосередньо пов'язано з їхньою постійною роботою з пацієнтами, які перебувають у критичному стані, іноді – на межі життя та смерті. Показово, що лікарі сімейної медицини та педіатри демонструють майже такий самий високий рівень вигорання. Це пов'язано з інтенсивним комунікаційним навантаженням і необхідністю постійної взаємодії з великою кількістю пацієнтів. Особливо це стало помітним після впровадження в Україні медичної реформи, коли сімейні лікарі зіткнулися з додатковими викликами, такими як необхідність переконувати пацієнтів у важливості вакцинації або надавати постійні консультації з однотипних питань.

Цікавим феноменом є відносно низький рівень вигорання серед психіатрів, що, за даними досліджень, пов'язано з високим рівнем емпатії та співчуття у їхній роботі. Це спростовує поширену думку про те, що надмірна емпатія сприяє вигоранню. Навпаки, дослідження показують, що зниження рівня емпатії є наслідком, а не причиною професійного вигорання. Психіатри, завдяки своїй професійній підготовці та постійній практиці емпатійного спілкування, краще переносять емоційні навантаження та підтримують здоровий баланс між співчуттям і професійною дистанцією.

Фактори ризику синдрому професійного вигорання можна розділити на три основні категорії, які є взаємопов'язаними й створюють комплексний вплив на розвиток синдрому (рис. 1). Перша категорія асоційована з умовами праці включно з рівнем оплати, наявністю робочих конфліктів, можливостями професійного розвитку та якістю комунікації з керівництвом. Особливо важливим є створення сприятливого робочого середовища, де

працівники відчувають підтримку і розуміння з боку керівництва. Друга категорія охоплює індивідуальні характеристики особистості, такі як перфекціонізм, схильність до самопожертви, рівень самокритики та потреба в контролі. Ці особистісні фактори можуть бути модифіковані через психотерапевтичну роботу та розвиток навичок саморегуляції. Третя категорія стосується наявності особистих ресурсів та підтримки з боку оточення, що включає і професійну спільноту, і приватне життя.

Особливу увагу слід приділити підвищеному ризику синдрому вигорання серед жінок-медиків. Це явище зумовлене комплексом додаткових факторів включно з подвійним навантаженням робочих і сімейних обов'язків, гендерною дискримінацією та нерівністю у робочому середовищі, психологічними чинниками (підвищена самокритичність, внутрішні конфлікти щодо балансу між роботою та сім'єю), а також фізіологічними особливостями, пов'язаними з гормональними змінами протягом різних періодів життя. При цьому важливо розуміти: ситуація ускладнюється тим, що в більшості сімей відповідальність за господарство та виховання дітей усе ще переважно лежить на жінках, створюючи на них додаткове навантаження.



Рис. 1. Фактори синдрому вигорання

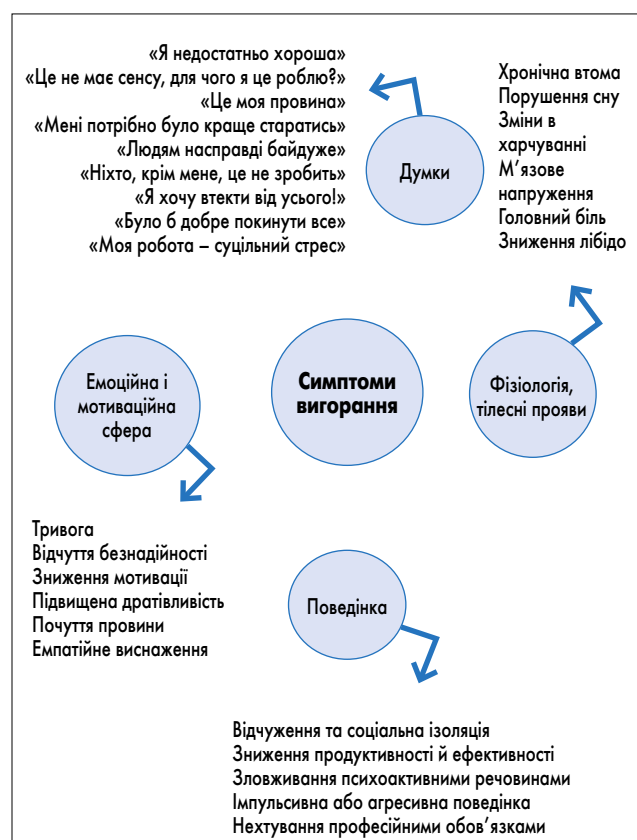


Рис. 2. Симптоми синдрому професійного вигорання



Б.Я. Надь

Симптоми професійного вигорання проявляються на різних рівнях функціонування особистості (рис. 2). На когнітивному рівні це виражається негативними думками про власну компетентність і значущість роботи, відчуттям недоцільності професійної діяльності та песимістичним баченням майбутнього. На поведінковому рівні спостерігається соціальна ізоляція, зниження продуктивності, можливий потяг до алкоголю чи інших психоактивних речовин як спроба впоратися зі стресом. Емоційна сфера характеризується підвищеною тривожністю, відчуттям безнадійності, зниженням мотивації та емоційним виснаженням. На фізіологічному рівні проявляються хронічна втома, порушення сну, головний біль і загальне погіршення здоров'я.

! Наслідки синдрому професійного вигорання є небезпечними як для фізичного, так і психічного здоров'я.

Профілактика і подолання професійного вигорання потребує комплексного підходу, що враховує індивідуальні особливості кожного спеціаліста. Важливим аспектом є своєчасне розпізнавання перших ознак вигорання і регулярний моніторинг власного стану. Це можна здійснювати через систему самооцінки, яка включає спостереження за змінами у фізичному та емоційному стані, продуктивності роботи та якості міжособистісних взаємин. При цьому важливо уникати порівняння себе з колегами, оскільки кожна людина має свій індивідуальний рівень стресостійкості та витривалості.

Особливу увагу слід приділяти пошуку і підтримці ресурсних активностей – діяльності, що дає вітху, є доступною й може регулярно практикуватися. Це можуть бути прості речі, такі як коротка прогулянка, чашка улюбленої кави, розмова з другом або прослуховування музики. Важливо розуміти, що ефективне управління енергією включає як оптимізацію робочого навантаження, так і регулярне відновлення сил. При цьому відновлення має бути інтегрованим у щоденне життя, а не обмежуватися короткими періодами відпустки.

! Основний «антидот» від вигорання – це любити свою роботу.

У контексті сучасних українських реалій, зокрема в умовах війни, пошук ресурсів для фізично-емоційного відновлення стає особливо складним завданням. Проте навіть за таких обставин існують доступні способи підтримки власного психологічного і фізичного здоров'я. Важливо регулярно проводити самомоніторинг свого стану, використовуючи умовну систему «зон»: зелена зона – стабільний стан, жовта – потреба в додатковому відновленні, червона – необхідність термінового втручання та професійної допомоги.

Досвід засвідчує, що від професійного вигорання не застрахований жоден медичний працівник, незалежно від спеціалізації та рівня професійної підготовки. Проте розуміння механізмів розвитку вигорання, вчасне розпізнавання його симптомів і застосування відповідних стратегій профілактики дає змогу мінімізувати ризики та зберегти і професійну ефективність, і особисте благополуччя медичних працівників. Особливо важливо усвідомлювати, що звернення по допомогу за перших ознак вигорання є не ознакою слабкості, а проявом професійної свідомості та відповідальності.

Підготувала Анна Сочнева

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 пропедетики 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. Фешенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіятрії 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.Є. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак**, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»

Засновник – Ігор Іванченко
Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Видавець – ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»
Ідентифікатор медіа R30-03347
Передплатний індекс: 37634
ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

Поштова адреса:

Офіс 23 в, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Тел.: +380 (95) 117-34-36

Редакціяa.khyts@health-ua.com

Відділ маркетингу.....chaplyzhenko@health-ua.com

Відділ передплати

та розповсюдження podpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «КЛІН ФЛЕТ»

Вул. Жиланська, буд. 48, м. Київ, 01033.

Підписано до друку січень 2025 р.

Замовлення № 2100125.

Загальний наклад 10 200 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама» публікуються на правах реклами. Позначка «реклама» використовується для публікації рекламного характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру тощо, а також рекламу лікарських засобів, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів відповідно до частини 4 статті 26 Закону України «Про лікарські засоби» та з урахуванням положень статті 21 Закону України «Про рекламу».

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів, та призначені для медичних установ і лікарів. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу редакції та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://health-ua.com/peredplata>
- у будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:
 - поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
 - електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 432 грн
- на 3 місяці – 1256 грн
- на 6 місяців – 2492 грн
- на 12 місяців – 4964 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. E-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1932 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1656 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

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

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

E-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

E-mail: podpiska@health-ua.com,

www.health-ua.com



www.health-ua.com



З М І С Т

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Французькі рекомендації щодо лікування онкоасоційованої венозної тромбоемболії: оновлення-2023.	21
--	----

Таргетна терапія гострої мієлоїдної лейкемії з мутацією IDH1: від молекулярних механізмів до клінічної практики І.Р. Гартовська	22-23
--	-------

ГЕМАТОЛОГІЯ

Менеджмент пацієнта з хіміоіндукованою тромбоцитопенією С.В. Клименко, Ю.С. Томащук	10-11
--	-------

ОНКОЛОГІЯ

Гострий лімфобластний лейкоз із реаранжуванням КМТ2А (КМТ2А+) та без реаранжування КМТ2А (КМТ2А-) у дітей першого року життя Стандарт медичної допомоги	12-15
--	-------

Комбінація Лансурф® + бевацизумаб в лікуванні пацієнтки із раком сигмоподібної кишки з множинними метастазами Н.В. Лубенець, О.В. Кравченко	16
--	----

Комбінація Лансурф® + бевацизумаб в лікуванні раку печінкового вигину ободової кишки з множинними метастазами Н.Г. Уржумова, М.І. Дмитришин	17
--	----

Сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні раку шкіри: огляд проблеми О.В. Богомолець	19
--	----

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Гемангіоми дитячого віку: від диференційної діагностики до комплексного лікування За матеріалами XV Академічної школи педіатрії О.М. Горбатюк	18
---	----

Нутритивна підтримка дорослих пацієнтів із кахексією Стандарт медичної допомоги	24-26
--	-------

ОНКОУРОЛОГІЯ

MOVEMBER-2024: інновації в діагностиці та лікуванні раку передміхурової залози і захворювань сечовидільної системи Ю.І. Зайвелева, С.І. Приндюк, О.А. Войленко	6-7
---	-----

РІДКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Шлях пацієнта до встановлення хвороби Гоше. Клінічний випадок із практики І.М. Юрчишак	9
---	---

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

На межі вигорання: виклики сучасної медичної практики Б.Я. Надь	3
--	---

НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



Атестацію медпрацівників скасували до завершення воєнного стану — рішення колегії МОЗ

Рішення не відновлювати проведення атестації працівників сфери охорони здоров'я до завершення воєнного стану в Україні було ухвалене 26 грудня на засіданні колегії МОЗ України під головуванням міністра охорони здоров'я Віктора Ляшка, де було розглянуто важливі ініціативи для розвитку медичної галузі.

Концепція атестації зазнає трансформації у контексті запровадження самоврядування у сфері охорони здоров'я в Україні. Відповідний законопроект «Про самоврядування у сфері охорони здоров'я в Україні» від 25.12.2023 № 10372, який дасть змогу закріпити на законодавчому рівні статус самоврядних організацій і створити правові підстави для делегування працівникам сфери охорони здоров'я, об'єднаним у самоврядні організації, окремих функцій, які на сьогодні здійснюються органами державної влади, був ухвалений в першому читанні влітку 2024 р. Одним із завдань самоврядування буде забезпечення якості безперервного професійного розвитку медиків.

Водночас колегія підтримала необхідність розроблення і затвердження вимог щодо проходження безперервного професійного розвитку та критеріїв нарахування балів безперервного професійного розвитку для усіх категорій працівників сфери охорони здоров'я. Відповідний проект наказу, яким пропонується затвердити порядок атестації працівників сфери охорони здоров'я, буде доопрацьовано з урахуванням рішення колегії.

Одним із питань стало обговорення проекту програми розвитку кадрових ресурсів системи громадського здоров'я до 2030 р. Програма спрямована на створення ефективної системи підготовки та професійного розвитку фахівців, посилення лідерських і управлінських компетенцій, розвиток законодавчої спроможності. Також членам колегії представили Щорічний звіт про стан здоров'я населення України.

Серед інших важливих питань розглянули інформацію щодо розвитку надання паліативної допомоги в Україні, яка потребує постійного удосконалення. З урахуванням викликів війни у фокусі, зокрема, допомога апалічним хворим, доступ до знеболювальних та створення центрів болю. Члени колегії вирішили розробити із залученням професійної спільноти оновлені критерії визначення пацієнтів дитячого віку, що потребують допомоги, та звернутися до Кабінету Міністрів України стосовно створення міжвідомчої робочої групи з питань розвитку паліативної та хоспісної допомоги.

Колегія також обговорила заходи з покращення якості медичної допомоги та підвищення ефективності використання бюджетних коштів. Було вирішено забезпечити підготовку змін до ліцензійних умов провадження господарської діяльності з медичної практики для розмежування суб'єктів господарювання, які провадять діяльність з медичної практики, за видами надання медичної допомоги (екстрена, первинна, спеціалізована медична, паліативна та реабілітаційна) та за лікарськими спеціальностями, спеціальностями молодших спеціалістів з медичною освітою та фахівцями з реабілітації.

За матеріалами <https://moz.gov.ua>



Галицькі Експозиції

2025

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

20-22 ТРАВНЯ

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)



МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«GalMED»

ЗА ПІДТРИМКИ:

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

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VIII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів

ІНФОРМАЦІЙНІ ПАРТНЕРИ:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО**
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galexp.com.ua/galmed/
facebook.com/Lviv.Medical.Forum/
www.instagram.com/galmed.lviv

MOVEMBER-2024: інновації в діагностиці та лікуванні раку передміхурової залози і захворювань сечовидільної системи

15-16 листопада у столичному Favor Park Hotel відбулась науково-практична конференція «MOVEMBER-2024: інновації в діагностиці та лікуванні раку простати і захворювань сечовидільної системи». Цей щорічний захід проходив у межах підтримки всесвітнього проєкту «MOVEMBER – місяць боротьби з раком передміхурової залози», об'єднавши всіх зацікавлених фахівців: лікарів-урологів, онкологів, радіологів, променевих терапевтів. Завдяки насиченій програмі учасники конференції ознайомились із широким спектром питань у сфері онкоурології, пластичної та реконструктивної урології, а також скринінгу, ранньої діагностики та профілактики найпоширеніших урологічних захворювань. Під час виступів було представлено останні досягнення й інновації в діагностиці та лікуванні раку передміхурової залози і захворювань сечовидільної системи.



Комбінована терапія при лікуванні метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози: від механізму дії до клінічної практики



Юлія Ігорівна Зайвельсева, лікар-онколог вищої категорії, завідувачка відділення онкології Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (Київ), представила доповідь, присвячену можливостям комбінованої терапії при лікуванні метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (мКРРПЗ) на прикладі клінічного випадку.

Клінічний випадок 1

Пацієнт А., 1964 р.н., у вересні 2023 р. ургентно звернувся до лікаря-уролога зі скаргами на утруднення самостійного сечовипускання, відчуття неповного спорожнення сечового міхура та періодичне відходження сечі з домішками крові.

12.09.2023 р. проведені уретроскопія, бужування стриктури цибулинного відділу уретри, трансуретральна реканалізація шийки сечового міхура, коагуляція кровоточивих судин.

З анамнезу відомо, що з липня 2023 р. хворіє на рак передміхурової залози (РПЗ) cT4N1M0, стадія IVA.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів малого таза (ОМТ) від 17.07.2023 р.: субтотальне ураження передміхурової залози (ПМЗ) PI-RADS 5 (дуже високий ризик) з екстракапсулярним поширенням та інвазією правого сім'яного міхурця, метастатичні ураження лімфатичних вузлів.

Ініціальний рівень простат-специфічного антигена (ПСА) від 18.07.2023 р. – 2,83 нг/мл.

За результатами морфологічної верифікації: у слизовій оболонці сечового міхура – карцинома з низьким ступенем диференціювання, імунотип клітин якої відповідає ERG-позитивній аденокарциномі ПМЗ.

В період із вересня по грудень 2023 р. пацієнт отримувал бикалутамід + гозерелін. У грудні 2023 р. звернувся в Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова зі скаргами на виражений больовий синдром у кістках малого таза. Проконсультований клінічним онкологом та променевим терапевтом, призначено дообстеження.

За результатами остеосцинтиграфії від 14.12.2023 р., отримано дані, характерні для вторинного ураження кісток черепа та таза.

На МРТ ОМТ від 13.12.2023 р. – ознаки РПЗ із екстракапсулярним розповсюдженням за межі капсули, на сім'яні міхурці, із вторинним ураженням тазово-здухвинних лімфовузлів (продовження росту) та обох клубових кісток.

За даними біопсії ПМЗ від 19.12.2023 р., морфологічна будова пухлини найбільше відповідає ацинарній аденокарциномі ПМЗ Глісон 4+4=8, грейд-група 4, що становить 70% довжини всіх досліджених біоптатів, патерн 4 за Глісоном визначено на 100% площі пухлини.

На мультиспиральній комп'ютерній томографії від 25.12.2023 р. – відомий РПЗ із метастатичним ураженням регіонарних, периректальних та заочеревинних лімфовузлів, обох клубових кісток.

На момент закінчення діагностичного етапу (13.01.2024) рівень ПСА становив 7,01 нг/мл, тестостерону – 0,86 нмоль/л.

Отже, у пацієнта розвинулась метастатична кастраційно-резистентна стадія захворювання.

Експертка наголосила, що в діагностиці мКРРПЗ важливе не лише збільшення рівня ПСА: слід проводити три послідовні вимірювання з інтервалом не менше одного тижня, внаслідок чого має бути зафіксовано збільшення на 50% від вихідного рівня (і становити більше ніж 2 нг/мл) або спостерігатись радіологічна прогресія (поява двох або більше кісткових вогнищ при остеосцинтиграфії, або нових вогнищ в м'яких тканинах чи їхнє збільшення в розмірах

згідно з RECIST). В обох випадках рівень тестостерону має залишатися на кастраційному рівні.

РПЗ являє собою гормон-чутливу пухлину; його розвиток пов'язаний з андрогеновими рецепторами, які є білковими молекулами в цитоплазмі клітин, активація яких призводить до їхньої транслокації в ядро клітини. Стимуляція росту пухлинних клітин РПЗ за допомогою андрогенових рецепторів потребує їхньої активації тестостероном із подальшою транслокацією в ядро клітини і зв'язуванням із ДНК. Як результат – підвищення рівня ПСА, росту пухлинних клітин та їхньої виживаності. Переривання цього патологічного каскаду приведе відповідно до зниження зазначених показників.

Доповідачка нагадала про існування декількох рівнів переривання цих фізіологічних каскадів пухлинної прогресії: центрального (застосування антагоністів лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону – ЛГРГ), периферичного (де можна застосувати абіратерон, який перериває синтез тестостерону з його прекурсорів, а також інші нові гормональні препарати, які є інгібіторами андрогенових рецепторів). На жаль, на фоні прийому антагоністів ЛГРГ може розвинути кастраційна резистентність, що якраз і потребує застосування додаткових гормональних препаратів, таких як інгібітори андрогенових рецепторів або абіратерону.

Саме тому пацієнту відновлено застосування аналогів ЛГРГ – гозерелін (Золадекс 10,8 мг 1 раз на 3 місяці).

Надалі постало питання, який НГП слід призначити пацієнту. На нього дають відповідь результати проспективного дослідження щодо послідовності застосування НГП під час лікування мКРРПЗ. Показано, що пріоритетною опцією є абіратерон, а потім призначення ензалутаміду є кращим вибором [1].

Пацієнтові призначено абіратерон 1000 мг 1 раз на добу із преднізолоном 5 мг 2 рази на день. Обираючи новітню ефективну опцію, на сьогодні можна судити про молекулярно-генетичні профілі пухлин. У цьому випадку розглянуто геномну стабільність клітин пухлин РПЗ. Вона обумовлена двома системами – відновлення одноланцюгових (білки PARP) і дволанцюгових розривів ДНК (гомологічна рекомбінантна репарація [homologous recombination repair – HRR]). Остання залежить від активності андрогенових рецепторів, і в цьому випадку можна застосовувати абіратерон, який сам призводить до дефіциту HRR-системи. Зі свого боку, інгібітори PARP (олапариб) призводять до дефіциту одноланцюгової репарації. Тобто можна досягнути комбінованого протипухлинного ефекту при застосуванні двох, на перший погляд, абсолютно різних препаратів.

Отже, у січні 2024 р. пацієнту відновлено застосування аналогів ЛГРГ (Золадекс 10,8 мг 1 раз на 3 місяці), а також призначено абіратерон 1000 мг 1 раз на день, преднізолон 5 мг 2 рази на день, олапариб (Лінпарза) 300 мг 2 рази на добу, антирезорбтивну терапію бісфосфонатами – золендронова кислота 4 мг внутрішньовенно 1 раз на день 21 день на фоні прийому препаратів кальцію і вітаміну D. Вже через 1,5 місяця терапії знято катетер Фолея, больовий синдром повністю ліквідовано.

Контрольна МСКТ від 17.04.2024 р. показала позитивну динаміку у вигляді зменшення розмірів основного патологічного процесу, вторинно змінених лімфовузлів, метастатичних вогнищ лівої тім'яної та правої клубової кістки.

На МРТ ОМТ від 18.04.2024 р. також зафіксовано регрес патологічного процесу ПМЗ та вторинного вогнища клубової кістки праворуч.

Рівень ПСА становив менше 0,04 нг/мл, тестостерону – менше 0,35 нмоль/л.

Отже, згідно із критеріями RECIST, у пацієнта спостерігали часткову відповідь на лікування.

Значену програму терапії було продовжено, і вже у серпні 2024 р. під час усіх контрольних досліджень спостерігали повну відповідь на лікування. Так, рівень ПСА становив менше 0,006 нг/мл, тестостерону – менше 0,087 нмоль/л.

На МСКТ від 09.08.2024 р. ознак первинного вогнища неопроцесу, гострого запального процесу у межах дослідження не виявлено. Поодинокі тазові лімфовузли, підозрілі щодо метастазування.

На МРТ ОМТ від 13.08.2024 р. спостерігали картину рубцевих змін ПМЗ та регрес в правій клубовій кістці, без видимих ознак продовження хвороби.

Отже, згідно із критеріями RECIST, у пацієнта спостерігається повна відповідь на терапію. Рекомендовано продовжити лікування.

Експертка наголосила, що олапариб (Лінпарза) в значному випадку призначається в однаковій повній терапевтичній дозі і при комбінованій терапії, і при монотерапії. Дозування Лінпарзи в комбінації з абіратероном ідентичне дозуванню в монотерапії – по 2 таблетки 3 рази на добу. Застосування дуже зручне для пацієнта завдяки пероральній формі.

Висновки:

1. Андрогенові рецептори напряму впливають на активність ряду генів, які входять до складу систем відновлення дволанцюгових розривів ДНК (HRR), а також інших механізмів відновлення ДНК.

2. Зниження активності андрогенових рецепторів може призводити до дефіциту HRR.

3. Наявність дефіциту HRR є необхідною умовою для подальшого застосування інгібіторів PARP.

4. Дефіцит HRR може бути природним, тобто викликаним наявністю мутацій генів HRR, найбільш відомим з яких є BRCA, а також штучним – індукованим (наприклад, від застосування НГП, таких як абіратерон).

5. Комбіноване застосування Лінпарзи та абіратерону демонструє синергійний ефект, покращуючи результати терапії першої лінії у пацієнтів із мКРРПЗ, незалежно від статусу мутацій в генах HRR.

Дослідження PROpel: від теорії до широкої клінічної імплементації



Сергій Іванович Приндюк, лікар-онколог, хірург-уролог, кандидат медичних наук, завідувач Центру сучасної урології Лікарні ізраїльської онкології LISOD (Київ), представив результати дослідження PROpel і можливості їхньої широкої клінічної імплементації.

На думку експерта, пацієнтів у стадії кастраційної резистентності варто поділяти на дві групи: НГП-наївні і НГП-ліковані (тобто пацієнти, які не отримували і отримували НГП відповідно). І для тих, і для інших слід розглянути можливість проведення молекулярної діагностики на наявність мутацій усіма сучасними методиками. Водночас НГП-наївні пацієнти можуть отримувати інгібітори PARP разом із НГП в першій лінії терапії мКРРПЗ, незважаючи на результати молекулярної діагностики. Разом з тим у НГП-лікованих пацієнтів слід розглянути монотерапію інгібіторами PARP, опираючись на результати молекулярної діагностики.

Сьогодні в першій лінії лікування мКРРПЗ призначення комбінації Лінпарзи з абіратероном є доцільним незалежно від статусу наявності мутації, а монотерапія – при виявленні мутації генів BRCA1/2.

Доповідач навів два показові клінічні кейси.

Клінічний випадок 2

Пацієнт, 1963 р.н., з агресивною формою РПЗ (cT3bN1M1b), базовим рівнем ПСА (від 27.02.2023 р.) 1036 нг/мл. На діагностичному етапі протестований щодо мутацій (у двох лабораторіях): HRR-мутації не виявлено. Отже, стосовно цього пацієнта виконано рекомендації Європейської асоціації урологів (European Association of Urology – EAU) щодо проведення молекулярної діагностики у пацієнтів із РПЗ.

У липні 2023 р. розпочато триплетну терапію (андрогенна деприваційна терапія + доцетаксел + даролутамід). Тож пацієнт не отримувал абіратерон в гормон-чутливу фазу, що дасть йому змогу отримувати олапариб з абіратероном в першій лінії кастраційно-резистентного сетінгу.

Станом на 29.05.2023 р. рівень ПСА становив 5,88 нг/мл, на КТ органів грудної клітки, органів черевної порожнини та ОМТ (13.06.2023 р.) – позитивна динаміка.

Після отримання шести циклів триплетної терапії рівень ПСА станом на 23.09.2023 р. – 0,077 нг/мл, 16.11.2023 р. – 0,066 нг/мл. ПСМА-ПЕТ (16.10.2023 р.) продемонструвала виражену позитивну динаміку.

Шлях пацієнта до встановлення хвороби Гоше. Клінічний випадок із практики

Хвороба Гоше (ХГ) стала першою генетичною патологією накопичення, яка може бути ефективно керованою завдяки ферментозамісній терапії (ФЗТ). Однак це захворювання є дуже рідкісним у клінічній практиці, а полісиндромність його проявів призводить до пізньої діагностики та появи ускладнень. В межах XII науково-практичної конференції за міжнародної участі «Діагностика та лікування гематологічних захворювань» лікар-гематолог вищої категорії, завідувач консультативної поліклініки ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів) Ірина Михайлівна Юрчишак представила доповідь «Шлях пацієнта до встановлення ХГ. Клінічний випадок із практики».



І.М. Юрчишак

ХГ отримала назву на честь лікаря Філіппа Гоше, який описав патологію в 1882 р. Хвороба пов'язана з накопиченням ліпідів і обумовлена дефектом гена, відповідального за синтез лізосомального гідролітичного ферменту β -глюкоцереб्रोзидази. Як наслідок, в організмі накопичується глюкоцереброзид, що являє собою жирову субстанцію. Ген, який зумовлює розвиток захворювання, картований у 1985 р. і розташований в 21 локусі 1-ї хромосоми. ХГ успадковується аутосомно-рецесивно та включає такі типи згідно із клінічною класифікацією (J. Chantrow et al., 2000):

- I тип (94%): нейтронопатичний – залучення внутрішніх органів без ознак ураження нервової системи;
- II тип (<1%): нейтронопатичний – раннє ураження нервової системи, загибель пацієнта у ранньому дитячому віці;
- III тип (5%): нейтронопатичний із пізнім початком та повільним перебігом.

В електронній базі Центру орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ «Охматдит» станом на 21.10.2021 р. зареєстровано 75 пацієнтів із ХГ:

- ХГ I типу: 25 дітей і 43 дорослих;
- ХГ II типу: троє дітей, усі померли в перші роки життя;
- ХГ III типу: троє дітей і один дорослий.

У загальній популяції ХГ є рідкісним захворюванням, його поширеність у світі становить приблизно 1:50 000-1:100 000. Ранні симптоми патології часто відображають гематологічні прояви ХГ із певною частотою поширеності серед пацієнтів (Т.М. Сох et al., 1997):

- спленомегалія – 90-100%;
- тромбоцитопенія – 90-100%;
- часті кровотечі з носа/ясен – 90%;
- лейкопенія – 40%;
- гепатомегалія – 40%;
- гіперферитинемія – 20%.

Існують певні труднощі у встановленні діагнозу ХГ. Згідно з даними наукового дослідження, майже кожному шостому пацієнтові потрібно більше семи років із часу першого звернення до встановлення правильного діагнозу. Також часто пацієнти піддаються непотрібним інвазивним діагностичним та лікувальним процедурам включно із видаленням селезінки. Затримка у встановленні діагнозу може призводити до появи незворотніх ускладнень ХГ I типу (A. Mehta et al., 2017). Лекторка представила клінічний випадок діагностики ХГ I типу.

Клінічний випадок

Пацієнтка І., 1988 р.н., вперше у 2017 р. звернулася до лікаря-гематолога консультативної поліклініки ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» щодо спленомегалії (+8 см) та змін в загальному аналізі крові (Нв – 75 г/л, тромбоцитопенія – 80 тис./л). На основі скарг, об'єктивного обстеження та лабораторних показників було встановлено попередній діагноз «ідіопатичний мієлофіброз» із подальшою рекомендацією щодо проведення трепан-біопсії. Гістологічне дослідження підтвердило наявність мієлофіброзу. Надалі пацієнтка стала на диспансерний облік до лікаря-гематолога із подальшим скеруванням на стаціонарне лікування (28.12.2017-05.01.2018). Діагноз під час надходження був сформульований так: «Ідіопатичний мієлофіброз, розгорнута стадія. Спленомегалія».

Пацієнтка повідомила, що погіршення самопочуття відчувала із жовтня 2017 р. та на момент госпіталізації мала скарги на загальну слабкість, запаморочення, швидку втомлюваність та важкість у лівому підбер'ї. Під час об'єктивного обстеження привертали увагу виражена блідість шкірних покривів, спленомегалія (+8 см), твердий живіт при пальпації в лівій половині, печінка була збільшена на 1 см, чутлива при пальпації.

Далі під час огляду не виявлено відхилень соматичного стану, лімфатичні вузли не були збільшені. Під час госпіталізації було проведено лікування у такому обсязі: гідроксисечовина, алопуринол, гемотрансфузії, глюкокортикостероїди, гепатопротектори. Гематологічні показники супроводжувалися позитивною динамікою: Нв – 137 г/л, еритроцити – $4,9 \times 10^{12}/л$, лейкоцити – $5,7 \times 10^9/л$, тромбоцити – $317 \times 10^9/л$.

Лейкоцитарна формула та біохімічний аналіз крові були без вікових відхилень. Після завершення лікування рекомендовано контрольний огляд гематолога через два тижні.

Повторна госпіталізація (07.12.2018-12.12.2018) включала лікування такими препаратами: гідроксисечовина, алопуринол, глюкокортикостероїди, гемотрансфузії, гепатопротектори. Лабораторні обстеження відображали позитивну динаміку перебігу захворювання: Нв – 117 г/л, еритроцити – $3,6 \times 10^{12}/л$, лейкоцити – $5,3 \times 10^9/л$, тромбоцити – $117 \times 10^9/л$. Лейкоцитарна формула та біохімічний аналіз крові на момент виписки були без відхилень. Пацієнтці рекомендовано контрольний огляд гематолога через два тижні.

Незважаючи на рекомендації, із січня 2019-го по червень 2020 р. пацієнтка не дотримувалася графіка контрольних візитів. У липні 2020 р. вона звернулася за медичною допомогою до ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» зі скаргами на швидку втомлюваність, постійну загальну слабкість, дискомфорт та відчуття тиску в лівій половині живота. Також хвора фіксувала періодичну появу синців на тулубі, втрату ваги та болі в кістках нижніх кінцівок після фізичного навантаження. Погіршення стану спостерігала з лютого 2020 р. Проведення попередньої консультації протокол ультразвукової діагностики органів черевної порожнини містив такі діагностичні висновки:

- печінка: передньо-задній розмір правої частки – 173 мм, лівої – 81 мм, хвостата частка – 36 мм (збільшена), край заокруглений, контур рівний, чіткий. Ехоструктура з тенденцією до підвищення. Жовчний міхур: деформований через перегин у ділянці шийки, об'єм – $36,7 \text{ см}^3$, містить помірну кількість густої жовчі;
- підшлункова залоза: контур рівний, чіткий. Ехогенність підвищена;
- селезінка: розміри – 233×89 мм (значно збільшена), гомогенна. Типової локалізації та форми. Контури рівні, додаткові утвори не візуалізуються. Селезінкова вена у воротах селезінки розміром 17 мм, варикозно трансформована;
- нирки: розташовані типово. Контури рівні, чіткі.

Провідним у цій клінічній картині був гепатолієльний синдром, який потребує проведення детальної диференційної діагностики з такими станами як гемобластоз, гемолітична анемія, септичні стани, ХГ та ін.

При об'єктивному обстеженні провідними ознаками перебігу хвороби були астенічна статура (зріст 165 см, вага 47 кг), апатичність, блідість шкірних покривів із легким жовтуватим відтінком. Периферичні лімфовузли не пальпувалися, симптом стерналії був негативний, натомість печінка була збільшена на 2,5 см, а селезінка становила більше половини об'єму черевної порожнини. Набряки у пацієнтки не спостерігалися.

Під час детального встановлення анамнезу пацієнтка зазначила, що у дитинстві часто мала скарги на швидку втомлюваність, болі в кістках, носові кровотечі та періодичну появу синців. Специфічне обстеження в дитинстві не проводилося. На момент повторної госпіталізації було рекомендовано проведення загального та біохімічного аналізу крові, показників обміну заліза (рівень еритропоєтину, феритину, сироваткового заліза), визначення маркерів вірусних гепатитів, а також, зважаючи на суттєве збільшення розмірів селезінки, трепан-біопсію клубової кістки з метою встановлення ступеня фіброзу кісткового

мозку. Гістологічне дослідження підтвердило наявність мієлофіброзу. Лабораторні показники:

- загальний аналіз крові: лейкоцити – $1,8 \times 10^9/л$, Нв – 91 г/л, тромбоцити – $88 \times 10^9/л$, ШОЕ – 31 мм/год;
- лейкоцитарна формула: сегментоядерні – 26%, моноцити – 1%, лімфоцити – 23%;
- біохімічний аналіз в межах норми;
- коагулограма в межах норми;
- показники обміну заліза: сироваткове залізо – 8,39 мкмоль/л, феритин – 217 нг/мл, еритропоєтин – 85,5 МО/мл;
- вірусна панель: ПЛР вірусу гепатиту В (кров, якісне визначення) – не виявлено; ПЛР вірусу гепатиту С (кров, якісне визначення) – не виявлено.

Високі рівні феритину часто є ранньою знахідкою при ХГ I типу. Гіперферитинемія може призводити до встановлення помилкового діагнозу гемохроматозу. В клінічному дослідженні під час гематологічного обстеження 45 пацієнтів, скерованих для діагностики ХГ I типу, у 87% при первинному обстеженні спостерігалась гіперферитинемія. В такому разі необхідно визначити рівень насичення трансферину для виключення гемохроматозу (A.S. Thomas et al., 2013).

У зв'язку з неузгодженістю даних гістологічного дослідження пацієнтки та сумнівів щодо наявності ідіопатичного мієлофіброзу було проведено повторний огляд матеріалу, збір якого відбувся 2017 р. Як наслідок, встановили суттєві відмінності результатів. Серед збереженого кісткового мозку, в якому визначалися клітини еритроїдного, гранулоцитарного та мегакаріоцитарного паростків кровотворення, візуалізувалися масивні ділянки проліферативних патологічних гістіоцитів зі світлою еозинофільною цитоплазмою із вираженою шаруватістю (феномен «м'ятого папірусного паперу») та невеликими округлими базофільними ядрами. Морфологія процесу найбільше відповідала ХГ (глюкозилцерамідному ліпідозу). Для підтвердження діагнозу були рекомендовані проведення спеціального фарбування матеріалу кісткового мозку (PAS-реакція і реакція Перлса) та імуногістохімічне дослідження. Додатково необхідно було оцінити рівень ферментативної активності глюкоцереб्रोзидази в крові.

Молекулярно-генетичне дослідження підтвердило наявність гена GBA, що дає змогу встановити діагноз ХГ. Специфічні маркери відображали перебіг захворювання (ферментодіагностика):

- активність β -глюкозидази – 0,7 нмоль/год/мл (норма 5,1-9,5 нмоль/год/мл);
- активність хітотріозидози – 9 017 нмоль/год/мл (0-159 нмоль/год/мл).

При повторному перегляді відбитків трепану кісткового мозку було встановлено наявність клітин Гоше (табл.). Гістологічна картина біоптату кісткового мозку при ХГ I типу включає активний фагоцитоз еритроцитів клітинами Гоше та явища активного фагоцитозу тромбоцитів клітинами Гоше як одну із причин тромбоцитопенії. Далі пацієнтка була скерована до ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» і Центру орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ «Охматдит» для проведення спеціалізованих консультацій і додаткового обстеження.

Згідно із Законом України № 1213-VII від 15.04.2014 «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань», держава гарантує безперешкодливе та безоплатне забезпечення громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання,

необхідними для лікування цих захворювань лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання. До моменту постачання засобів для ФЗТ за кошти держбюджету пацієнтка була включена на терапію препаратом веллаглоцераза альфа, який був наданий з гуманітарної програми. Специфічна терапія розпочата із 24 грудня 2020 р.

Лікування ХГ пожиттєве і включає ФЗТ, прийом гепатопротекторів курсами протягом двох-трьох місяців, прийом препаратів кальцію курсами до трьох місяців. В минулому для лікування пацієнтів із ХГ застосовувалась часткова або повна спленектомія (видалення селезінки). Оскільки зараз доступною є ФЗТ, проведення спленектомії у більшості пацієнтів можна уникнути. Лекторка зазначила, що гістологічне дослідження кісткового мозку не завжди є показовим при цій патології, оскільки клітини Гоше досить великі і можуть не потрапляти до контрольних відбитків.

Найпоширенішими проявами ХГ I типу є спленомегалія або тромбоцитопенія. Також при цій патології збільшується частота випадків моноклональної гамопатії (MGUS) до 25%. Збільшений ризик розвитку гамопатії зумовлений хронічною імунною стимуляцією активними макрофагами. MGUS при відсутності тромбоцитопенії чи анемії з меншою ймовірністю свідчить на користь ХГ. Ізольована MGUS не може бути застосована як параметр для скринінгу (A.S. Thomas et al., 2014).

Протягом одного-двох років від початку лікування спостерігається нормалізація показників крові, зменшення розмірів селезінки та покращення якості життя. ХГ не є протипоказанням для настання вагітності. Планувати вагітність доцільно після досягнення цілей лікування ХГ. Питання про продовження ФЗТ під час вагітності та годування груддю вирішується індивідуально з урахуванням стану пацієнтки та прихильності до лікування. Спосіб пологів визначається акушерськими показаннями з урахуванням наявності цитопенії, стану системи гемостазу та розмірів селезінки.

Основні труднощі при встановленні діагнозу ХГ (S. Lecourt et al., 2013):

- ймовірність залучення практично будь-якого паростка системи кровотворення;
- велика кількість нозологій, які супроводжуються сплено- та гепатомегалією, зменшенням кількості тромбоцитів, анемією;
- поява у біоптатах кісткового мозку так званих псевдоклітин Гоше (альтернативно активних макрофагів).

ХГ I типу є складною генетичною патологією внаслідок широкого діапазону клінічних проявів при первинному обстеженні. Поширеність затримки встановлення остаточного діагнозу іноді сягає кількох років. Цитопенії трапляються майже у всіх випадках ХГ I типу, і за відсутності ефективного лікування, зокрема тромбоцитопенії, пацієнта слід розглядати як кандидата для скринінгових програм у діагностиці ХГ I типу.

Отже, ХГ I типу являє собою діагностичну проблему, що характеризується варіабельністю клінічних проявів, широким спектром симптомів різної тяжкості. ХГ слід запідозрити за наявністю у пацієнта поєднання гепато- та спленомегалії, цитопенії і симптомів ураження кісткової системи. Пацієнти із ХГ потребують проведення постійного клініко-лабораторного спостереження та корекції специфічного лікування відповідними фахівцями. Призначення патогенетичної терапії на ранніх стадіях захворювання визначає сприятливий прогноз і покращує якість життя пацієнтів, запобігаючи їхній інвалідизації.

Підготувала Катерина Пашинська

Таблиця. Показники в динаміці ХГ								
	03.08.20	5.02.21	07.06.21	05.02.22	08.10.22	05.01.23	20.08.23	10.10.24
Гемоглобін	91	99	123	122	146	130	128	138
Еритроцити	3,11	3,93	4,61	4,78	5,24	4,46	4,58	4,78
Лейкоцити	1,8	2,1	3,4	2,9	3,15	2,69	3,91	3,58
Тромбоцити	88	61	92	68	59	86	105	114
ШОЕ	20	14	16	17	19	15	13	8
УЗД ОЧП Селезінка	+10 см	+9,5 см	+9 см	+8,5 см	+7,5 см	+6,5 см	+4,5 см	+4 см

Менеджмент пацієнта з хіміоіндукованою тромбоцитопенією

28-29 листопада 2024 р. відбулась наймасштабніша щорічна подія в галузі онкології – науково-практична конференція «Оновлення в діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань 5.0». Онкологи, хірурги, ендоскопісти, патологи, радіологи, радіаційні онкологи, психологи, реабілітологи і лікарі паліативної допомоги отримали нагоду обмінятися знаннями і досвідом, презентувати передові методику, революційні підходи та результати найновіших наукових досліджень. Насичена програма конференції включала прекурс з відеоонкохірургії, розгляд лікування сарком, питань променевої діагностики в онкології, ендоскопічної онкології, медсестринства в онкології і проблем лікування болю та терапії підтримки, онкореконструкції, онкопсихології, онкокардіології. Працювали вже традиційні секції з радіаційної онкології, онконейрохірургії, пухлин травного тракту, легень, грудної залози та її пластичної хірургії, онкогінекології, урології, дерматології, ортопедії, молекулярної онкології, дитячої онкології. У спільній доповіді Сергія Вікторовича Клименка, керівника Центру гематології та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, професора кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, та Юрія Степановича Томащука, лікаря – клінічного онколога, онкохірурга, дитячого онколога відділення онкогематології та інтенсивної хіміотерапії Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні, асистента кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету, було розглянуто менеджмент пацієнта з хіміоіндукованою тромбоцитопенією.



С.В. Клименко



Ю.С. Томащук

Тромбоцитопенія при онкологічних захворюваннях внаслідок самої хвороби і лікування є поширеною проблемою. Ступінь її тяжкості може бути різним (таблиця 1). Певні випадки не потребують якихось додаткових втручань, проте доволі часто фіксується тромбоцитопенія 3-4 ступеня, коли ускладнене проведення хірургічних процедур та інших інвазивних втручань, а продовження хіміотерапії є проблемним через ризик геморагічних ускладнень.

У клінічній практиці спеціалісти дотримуються наявних рекомендацій щодо трансфузії тромбоконцентрату для пацієнтів із тромбоцитопенією. Гайдлайн Британського комітету зі стандартизації в гематології (British Committee for Standards in Haematology – BCSH) чітко формулює клінічні ситуації і висвітлює питання щодо трансфузії тромбоконцентрату для підтримки пацієнтів із критичною тромбоцитопенією та виконання інвазивних процедур, хоча питання стосовно того, який рівень тромбоцитів потрібен, щоб проводити хіміотерапію, не врегульоване.

Хіміоіндукована тромбоцитопенія виникає внаслідок терапії злоякісних новоутворень цитостатичними препаратами.

В клінічній онкології доводиться рутинно призначати хіміопрепарати, які мають тяжку цитостатичну дію на пацієнтів. В Україні немає клінічних настанов щодо ведення хіміоіндукованої тромбоцитопенії, яка дуже часто заважає продовжувати лікування, що

призводить до відстрочення наступних курсів хіміотерапії і не дуже гарних результатів в лікуванні. Частота розвитку хіміоіндукованої тромбоцитопенії при застосуванні певних препаратів представлена в таблиці 2.

На сьогодні в Україні потребують опрацювання протоколи супроводу пацієнтів, які проходять курс хіміотерапії. На практиці лікарі-онкологи використовують трансфузії тромбоцитарних концентратів для менеджменту критичних тромбоцитопеній. Єдиним зареєстрованим препаратом із показаннями до лікування тромбоцитопенії, викликаній хіміотерапією, є рекомбінантний тромбопоетин людини Емаплаг®.

Що ж робити, коли пацієнт з онкологічним процесом має тромбоцитопенію, а потрібно проводити хіміотерапію, яка доволі часто буває інтенсивною і гематотоксичною? Слід розуміти, що при тромбоцитопенії доводиться стикатися з кровотечами. Ризик розвитку останніх може бути перебільшений, але при тромбоцитопенії він напевно має місце (рисунк). Можна підтримувати потрібний рівень тромбоцитів шляхом трансфузії тромбоконцентрату, що є доволі ефективним. З іншого боку, безумовно, слід уникати безпідставного зменшення доз хіміопрепаратів. Це, а також невиправдане відтермінування часу початку наступного циклу хіміотерапії, на думку експертів, є абсолютною неприпустимим, тому що зменшення щільності хіміотерапевтичних агентів непропорційно сильно

впливає на результати терапії. Так, зменшення щільності дози хіміопрепарату на 10% асоційоване зі зниженням ефективності хіміотерапії на 50%. Тож лікарі мають робити все для того, щоб підтримувати щільність дози і водночас регулювати рівень тромбоцитопенії так, щоб вона не заважала проводити якісне і вчасне лікування.

Далі спікери представили клінічний випадок розвитку тяжкої хіміоіндукованої тромбоцитопенії у пацієнтки віком 20 років із діагностованою остеобластною остеосаркомою нижньої 1/3 правої стегнової кістки, стадія II, клінічна група 2. Супутній діагноз – вроджена вада серця, тетрада Фалло, стан після радикальної корекції у віці двох років. Пацієнтці встановлено інтравенозну порт-систему, проведено 8 курсів неoad'ювантної поліхіміотерапії, які вона переносила дуже важко, з вираженим агранулоцитозом, а також хіміоіндукованою тромбоцитопенією. В період проведення 4-го курсу неoad'ювантної поліхіміотерапії, на фоні застосування високої дози метотрексату спостерігали грізне ускладнення у вигляді тромбоцитопенії 4-го ступеня із рефрактерністю до трансфузій тромбоконцентрату внаслідок аутоімунної реакції. Подальше лікування проходило дуже важко, практично весь час пацієнтці проводили трансфузії, курси хіміотерапії відстрочувалися. Констатовано прогресування захворювання, стався патологічний перелом. Хвору переведено на 2-гу лінію хіміотерапії, запропоновано лікування препаратом рекомбінантного тромбопоетину людини Емаплаг®. Лікування було успішно застосовано за схемою 15000 ОД підшкірно 1 раз на день через день 5 введень. Кількість трансфузій на фоні лікування було зменшено, досягнуто тромбоцитопенії 1-2-го ступеня (рівень тромбоцитів 50-75x10⁹/л). Після 2-го курсу хіміотерапії в режимі геміцитабін/паклітаксел заплановане серйозне оперативне втручання – видалення пухлини одним блоком – нижньої 1/3 стегнової кістки, колінного суглоба, верхньої 1/3

великогомілкової і малогомілкової кісток, проведено ротаційну пластику для майбутньої зовнішньої реконструкції онкоендопротезом. Операцію проведено успішно. Проте у пацієнтки спостерігали прогресування захворювання, у зв'язку з чим курси хіміотерапії було змінено на іфосфамід/епірубіцин. Крім того, вводили препарат Емаплаг® в дозі 15000 ОД 1 раз на день через день 5 введень. Рівень хіміоіндукованої тромбоцитопенії було знижено, пацієнтка вчасно отримувала курси хіміотерапії. Захворювання знов прогресувало з виявленням метастазів у легенях; курси хіміотерапії було змінено на карбоплатин/етопозид, введення препарату Емаплаг® в дозі 15000 ОД 1 раз на день через день 5 введень. На фоні лікування спостерігали тромбоцитопенію 2-3-го ступеня. Зараз пацієнтка переведена на таргетну терапію сорафеніб/серолімус; ступінь тромбоцитопенії становить 0-1.

Наведений клінічний випадок добре ілюструє ті проблеми, які привносить тромбоцитопенія, що призводить до відтермінування курсів хіміотерапії. Не виключено, що цей стан спричинив невдачі у лікуванні, які визначали на різних рівнях терапії у пацієнтки. Водночас продемонстровано, що стимулювання тромбоцитопенії дає можливість проводити хіміотерапію вчасно. Отже, доцільним є застосування стимуляторів тромбоцитопенії, зокрема препарат рекомбінантного тромбопоетину людини Емаплаг®. Ефективність зазначеного препарату підтверджена низкою досліджень, які продемонстрували можливість рекомбінантного тромбопоетину у стимуляції тромбоцитопенії і дотриманні необхідного графіка хіміотерапевтичних втручань.

Емаплаг® – єдиний в Україні лікарський засіб, показаний для лікування тромбоцитопенії, викликаній хіміотерапією.

Рекомбінантний тромбопоетин діє безпосередньо на ранній мегакаріоцитопоез – мегакаріобласти, промегакаріоцити,

Таблиця 1. Ступені тяжкості тромбоцитопенії

0 ступінь	У пацієнтів із рівнем тромбоцитів <100x10 ⁹ /л – проведення променевої та хіміотерапії може погіршити тромбоцитопенію і, як наслідок, збільшити ризик кровотеч
1 ступінь	Рівень тромбоцитів >50x10 ⁹ /л – зазвичай достатній для гемостазу, навіть при виконанні порожнинних хірургічних втручань, і не потребує проведення гемотрансфузій
2 ступінь	Рівень тромбоцитів <50x10 ⁹ /л – хірургічні втручання в онкологічних хворих часто ускладнюються кровотечею, тому рекомендована терапія, спрямована на досягнення більш безпечних рівнів тромбоцитів
3 ступінь	Рівень тромбоцитів 20-50x10 ⁹ /л – рішення ухвалюється залежно від ситуації (ризик профузної кровотечі та ін.). Переливання донорських тромбоцитів необхідне при рівні тромбоцитів <20x10 ⁹ /л із проявами геморагічного синдрому (петехії, геморагії на шкірі та слизовій оболонці, носові кровотечі)
4 ступінь	Рівень тромбоцитів <10x10 ⁹ /л – потребує обов'язкового переливання тромбоконцентрату незалежно від клінічної картини, що є екстремним заходом, який дає змогу підтримати функції гемостазу і у такий спосіб зберегти життя пацієнта

Таблиця 2. Частота розвитку хіміоіндукованої тромбоцитопенії

Міжнародна непатентована назва	Частота розвитку хіміоіндукованої тромбоцитопенії 1-4 ступеня при застосуванні в схемах хіміотерапії, %	Пік розвитку тромбоцитопенії
Геміцитабін	64,4	15-й день
Паклітаксел	59,3	8-9-й день
Карбоплатин	58,2	14-21-й день
Оксаліплатин	37,5	10-й день
Етопозид	36,9	9-16-й день
Іфосфамід	35,7	7-14-й день
Цисплатин	33,6	21-й день
Доксорубіцин	19,4	10-14-й день
5-фторурацил	17,5	7-17-й день
Циклофосфамід	13	7-14-й день

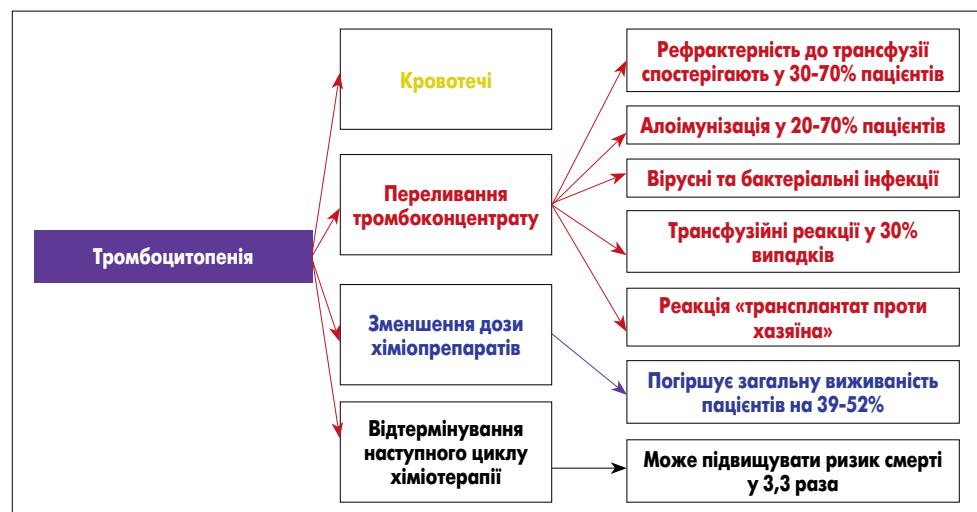


Рисунок. Тромбоцитопенія на тлі хіміотерапії

мегакаріоцити. Він не впливає на пізні стадії розвитку мегакаріоцитів і продукцію тромбоцитів. Дія препарату не одночасна; слід чекати певний час для того, щоб тромбоцити були простимульовані. Відновлення тромбоцитів на тлі застосування рекомбінантного тромбопоетину продемонстроване в клінічних дослідженнях. Показано, що застосування препарату водночас із циклом хіміотерапії забезпечує більш помірне зниження рівня тромбоцитів, аніж в циклах без рекомбінантного тромбопоетину, а також швидше відновлення тромбоцитів після критичного мінімуму. Наочно ця тенденція простежується у разі застосування карбоплатину. У підсумку – зниження потреби в трансфузії тромбоцитарного концентрату [1].

Зокрема, ефективність та безпеку рекомбінантного людського тромбопоетину оцінювали щодо індукованої хіміотерапією тромбоцитопенії у пацієнтів із солідною пухлиною. Встановлено, що застосування препарату після хіміотерапії може значно зменшити ступінь і тривалість тромбоцитопенії та сприяти швидшому відновленню кількості тромбоцитів порівняно із контрольною групою. У хворих на недрібноклітинний рак легень із прогресуючою хіміоіндукованою тромбоцитопенією короточасне переривчасте профілактичне застосування рекомбінантного людського тромбопоетину може послабити тяжкість і скоротити тривалість тромбоцитопенії. У метааналізі показано, що рекомбінантний людський тромбопоетин має кращу помітну ефективність і меншу кількість побічних реакцій, ніж інтерлейкін-11 [2-4].

Стосовно режиму введення стимуляторів тромбоцитів було представлено клінічний випадок пацієнтки віком 42 роки з аденокарциною шлунка рТ3NM1 4-ї стадії. Стан після часткової гастректомії. Спостерігався рецидив захворювання. Проведена двобічна овариоектомія. Прогресування захворювання в лімфовузлі середостіння. Пацієнтка перебувала на лікуванні в закордонних клініках. Після прогресування захворювання повернулася в Україну, де отримувала хіміотерапію. Проведено успішні курси хіміотерапії без затримки, введення препарату рекомбінантного тромбопоетину людини Емаплаг® у дозі 15000 ОД через 24 години після поліхіміотерапії. Враховуючи, що проведено оперативне втручання за Більрот-2 із приводу аденокарциноми, пацієнтка отримувала еритропоетин кожні 10 днів, людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, препарати заліза внутрішньовенно. Загалом проведено 10 курсів тяжкої хіміотерапії. Після прогресування захворювання курс хіміотерапії змінено на паклітаксел/карбоплатин – отримано 4 курси на фоні введення препарату Емаплаг®. Додаткових трансфузій тромбоконцентрату не проводили. Після прогресування захворювання хіміотерапію змінено на паліативну лінію, схема якої не потребувала корекції тромбоцитопенії.

Призначаючи стимулятори тромбоцитів – рекомбінантний тромбопоетин, слід розуміти, що час до отримання ефекту становитиме напевно довше ніж 5 днів, тож слід починати одразу після того, як хіміотерапія проведена, або під час неї, для того щоб уможливити реалізацію ефекту. Адже зростання кількості тромбоцитів відбувається приблизно з 5-го дня, а пік росту – на 12-13-й день. Тож не варто чекати розвитку тромбоцитопенії; якщо її вірогідність оцінюється як висока, слід починати стимуляцію тромбоцитів якнайскоріше. Інше питання, і воно не досить просте: коли слід вводити рекомбінантний тромбопоетин – під час чи після завершення хіміотерапії. Згідно з інструкцією, вводити препарат можна вже паралельно з хіміотерапією; це можливо, адже він має дещо іншу фармакокінетику, аніж, наприклад, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, який не бажано призначати одночасно

з хіміотерапією, тому що той робить стовбурові гемопоетичні клітини більш чутливими до дії цитостатиків. Водночас рекомбінантний тромбопоетин захищає мегакаріоцити від апоптозу. При його введенні рівень мегакаріоцитів прогресивно збільшується, тоді як кількість апоптотичних клітин протягом всієї хіміотерапії залишається практично без змін [5].

Також було представлено ще один клінічний випадок пацієнтки віком 60 років із гліобластою правої потиличної ділянки головного мозку, стан після комбінованого лікування. Проведено оперативне втручання, променевою терапією. При монохіміотерапії темозоломідом спостерігали тяжкі носові кровотечі, петехіальні висипання, а також ризик крововиливу в місці

проведеної операції. Вирішено провести корекцію хіміоіндукованої тромбоцитопенії, на 2-й день після хіміотерапії ввели Емаплаг® 15000 ОД 1 раз на день через день 5 введень. Після проведення ще 6 курсів монохіміотерапії хіміоіндукована тромбоцитопенія не спостерігалась. Наразі пацієнтка отримує комбіновану терапію.

Наведені клінічні випадки підтверджують високу ефективність стимуляції тромбоцитів під час проведення хіміотерапії і доцільність її проведення для того, щоб дотримуватись необхідної щільності доз хіміотерапевтичних препаратів і знижувати ризик кровотеч у пацієнтів.

Підготувала Віталіна Хмельницька

Література

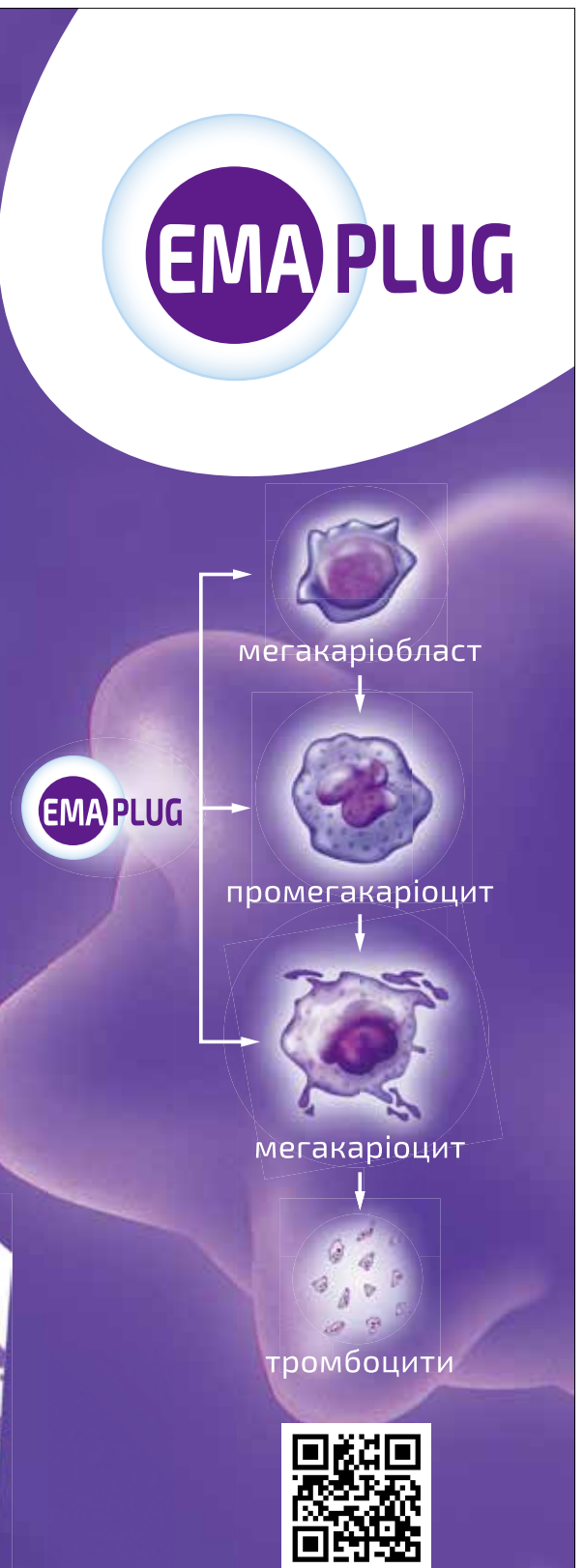
- Vadhan-Raj S., Verschraegen C.F., Bueso-Ramos C. et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer. *Ann Intern Med.* 2000 Mar 7;132(5):364-8. doi: 10.7326/0003-4819-132-5-200003070-00005
- Bai C.M., Zou X.Y., Zhao Y.Q. et al. Thrombopoietin Clinical Trial Cooperation Group. [The clinical study of recombinant human thrombopoietin in the treatment of chemotherapy-induced severe thrombocytopenia]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004 Mar 2;84(5):397-400.
- Xu Y.H., Cheng B.J., Lu S. et al. [Short-term intermittent prophylactic administration of recombinant human thrombopoietin attenuates chemotherapy-induced thrombocytopenia in lung cancer patients]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2011 May;33(5):395-9.
- Liu Z., Wang Y., Yan J. et al. Efficacy and safety of recombinant human interleukin-11 in the treatment of acute leukaemia patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *J Eval Clin Pract.* 2020 Feb;26(1):262-271. doi: 10.1111/jep.13152
- Osada M., Komono T., Todokoro K. et al. Immature megakaryocytes undergo apoptosis in the absence of thrombopoietin. *Exp Hematol.* 1999 Jan;27(1):131-8. doi: 10.1016/s0301-472x(98)00007-1

Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

ЕМАПЛАГ сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів шляхом стимуляції дозрівання мегакаріоцитів

ЕМАПЛАГ забезпечує ріст кількості тромбоцитів у крові на 4-5 день після першого введення із досягненням їх піку на 12-13 день^{1,2,3}

ЕМАПЛАГ застосовується п/ш ін'єкційно
1 раз на добу курсом до 14 днів



Дізнайтесь більше на
сайті emaplug.com.ua

ЕМАПЛАГ®: скорочена інструкція для медичного застосування
Склад: 1 мл розчину містить рекомбінантного тромбопоетину людини 15000 ОД; допоміжні речовини: людський сироватковий альбумін, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Фарм. властивості. Тромбопоетин – це глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Також форма ангіопатії серця та мозку. Аглютинація крові або нещодавно перенесений тромбоз. Застосування пацієнтам із тяжкими формами інфекційних захворювань допускається лише після встановлення контролю за інфекцією. Упаковка. По 1 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України UA/15181/01/01 до 21.06.2021 р.
Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

* станом на 01.12.2016 за даними сайту "Державний реєстр лікарських засобів України", <http://www.drlez.com.ua/>

Література:

- Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245931>
- Kuter D. J. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies: <http://www.bloodjournal.org/content/100/10/3457?ss-checked=true>
- Kuter D. J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821332>

ЮРІЯ-ФАРМ

Гострий лімфобластний лейкоз із реаранжуванням КМТ2А (КМТ2А+) та без реаранжування КМТ2А (КМТ2А-) у дітей першого року життя

Стандарт медичної допомоги

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) у дітей першого року життя є рідкісним захворюванням і становить близько 4% від усіх випадків ГЛЛ у дітей. Попри покращення результатів лікування дітей старшого віку з ГЛЛ до >85% безпідійної виживаності, прогноз для немовлят із ГЛЛ залишається несприятливим. Рецидиви виникають рано, 90% всіх подій припадають на перші два роки після встановлення діагнозу вродженої ГЛЛ, а виживаність після рецидиву становить лише 20% (Driessen, 2015). Вроджена ГЛЛ характеризується високою частотою (приблизно 75%) аномалій у хромосомі 11q23 із залученням гену гістон-лізин-метилтрансферази 2А (КМТ2А), який раніше називався геном недиференційованого лейкозу (MLL). Цей стандарт визначає надання допомоги пацієнтам із ГЛЛ із реаранжуванням КМТ2А+ (MLL+ ГЛЛ) та дітям із ГЛЛ КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) першого року життя віком на момент встановлення діагнозу <365 днів.

Загальна частина

Діагноз: Гострий лімфобластний лейкоз
Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:
C91.0 Гострий лімфобластний лейкоз.

Розділ I. Організація надання медичної допомоги

Положення стандарту медичної допомоги (СМД). Медична допомога пацієнтам із ГЛЛ із реаранжуванням КМТ2А+ (MLL+ ГЛЛ) та дітям із ГЛЛ КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) першого року життя має надаватися у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями.

ГЛЛ із реаранжуванням КМТ2А+ (MLL+ ГЛЛ) та ГЛЛ КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) є окремими генетичними підтипами ГЛЛ, а тому під час їхньої діагностики і лікування застосовуються загальні принципи діагностики та ведення пацієнтів із ГЛЛ із обов'язковим урахуванням всіх наведених в цьому Стандарті положень, які доповнюють і модифікують лікування пацієнтів із цими підтипами ГЛЛ.

Медична допомога пацієнтам із будь-яким підтипом ГЛЛ потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, які мають відповідну кваліфікацію і досвід лікування злоякісних новоутворень гемопоетичної системи у дітей із діагностованою ГЛЛ на першому році життя.

Встановлення діагнозу ГЛЛ та подальший контроль під час лікування мають здійснюватись централізовано на базі визначеної референс-лабораторії з діагностики онкогематологічних захворювань у дітей, яка має відповідне матеріально-технічне і кадрове забезпечення.

Об'єм, характер, тривалість і всі аспекти лікування, ризику, пов'язані з тим чи іншим методом або етапом терапії, потрібно обговорити із пацієнтом, та/або батьками/піклувальниками/опікунами пацієнта, або законними представниками у такий спосіб, який буде зрозумілим та враховуватиме індивідуальний культурний і освітній рівень батьків дитини або законного представника.

Обґрунтування. Реаранжування КМТ2А трапляються лише у 2% дітей старшого віку із ГЛЛ. ГЛЛ у дітей першого року життя характеризується незрілим CD19-позитивним В-клітинним фенотипом (В-ГЛЛ) без експресії CD10 і високим пухлинним навантаженням на момент встановлення діагнозу.

Оскільки ГЛЛ КМТ2А+ (MLL+ ГЛЛ) та ГЛЛ КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) у дітей першого року життя є агресивним захворюванням із трирічною безрецидивною виживаністю нижче 40% (більшість рецидивів виникають під час лікування, дві третини – протягом 1 року та 90% – протягом 2 років після встановлення діагнозу), комбіноване лікування із застосуванням хіміотерапії, трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) залежно від факторів ризику може бути ефективним.

Мультидисциплінарний підхід на основі взаємодії багатопрофільної команди фахівців, що ухвалюють узгоджені клінічні рішення відповідно до конкретних потреб пацієнта, є найважливішим фактором для забезпечення ефективного лікування.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

- 1) Наявні затверджені на рівні ЗОЗ документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення своєчасної діагностики і лікування пацієнтів дитячого віку із ГЛЛ.
- 2) Наявний задокументований індивідуальний план лікування, узгоджений із пацієнтом, та/або батьками/піклувальниками/опікунами пацієнта, або законними представниками і доступний мультидисциплінарній команді, що містить інформацію про діагноз пацієнта, загальний план лікування та особливості його проведення.
- 3) Батьки/піклувальники/офіційні опікуни та пацієнти забезпечуються у доступній формі інформацією щодо стану пацієнта, наявних діагностичних і лікувальних опцій, очікуваних результатів лікування, можливих ускладнень і побічних ефектів кожного виду терапії, узгодженого плану лікування та подальшого спостереження, навчаються навичкам, необхідним для поліпшення результатів медичної допомоги, їм надаються контакти для отримання додаткової інформації та консультації.

Розділ II. Діагностика

Положення СМД. Діагностичні заходи передбачають встановлення факту наявності ГЛЛ на підставі цитоморфологічного, цитохімічного, імуноцитологічного, цитогенетичного досліджень аспіратів кісткового мозку, дослідження стратифікуючих молекулярно-генетичних і цитогенетичних аномалій, визначення обов'язкових прогностичних характеристик захворювання відповідно до чинного галузевого стандарту з надання медичної допомоги при ГЛЛ у дітей у першому гострому періоді.

Діагностика наявності в лейкоемічному клоні реаранжування КМТ2А (MLL+ ГЛЛ) здійснюється методом FISH (флуоресцентна гібридизація *in situ*) та/або методом ПЛР в режимі дослідження експресії онкогенів із детекцією в реальному часі. Характерним для КМТ2А (MLL+ ГЛЛ) є наявність t(11;23), t(4;11), t(6;11), t(9;11), t(10;11), t(11;19).

Обґрунтування. ГЛЛ КМТ2А+ (MLL+ ГЛЛ) та ГЛЛ КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) у дітей першого року життя – окремі види ГЛЛ, визначені Класифікацією ВООЗ 2016 р.

Цей вид ГЛЛ характеризується вкрай несприятливим прогнозом при застосуванні стандартної терапії ГЛЛ, а тому потребує обов'язкового раннього включення в терапію цитарабіну, імунотерапії та у відносно великій частці випадків – проведення ТГСК в першій комплексній ремісії.

Враховуючи це, з метою отримання пацієнтами із КМТ2А+ (MLL+ ГЛЛ) і КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) належного лікування необхідним є визначення наявності або відсутності реаранжування генів КМТ2А для всіх діагностованих випадків вродженої ГЛЛ.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

- 1) Встановлення діагнозу ГЛЛ здійснюється відповідно до чинного галузевого стандарту з надання медичної допомоги при ГЛЛ у дітей у першому гострому періоді.

2) Для всіх діагностованих випадків вродженої ГЛЛ має бути проведено визначення реаранжування КМТ2А відповідно до Класифікації неоплазій гематолімфоїдної системи ВООЗ.

3) За наявності реаранжування КМТ2А, батькам/піклувальникам/офіційним опікунам і пацієнтам надається додаткова інформація про окремі генетичні особливості захворювання, необхідну інтенсифікацію терапії, прогностичний вплив і потенційну необхідність застосування імунотерапії та ТГСК в першому гострому періоді.

Розділ III. Лікування

Положення СМД. Центрам, які надають допомогу цій когорті пацієнтів, потрібно мати можливість індивідуальної ізоляції пацієнтів і досвід лікування, а також можливості до проведення імунотерапії та аlogenної ТГСК.

Лікування дітей першого року життя із ГЛЛ КМТ2А+ (MLL+ ГЛЛ) та ГЛЛ КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) здійснюється шляхом проведення програмної послідовної хіміотерапії відповідно до основних етапів, визначених чинним СМД «Гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді)», з урахуванням особливостей, наведених у додатку цього стандарту.

Пацієнтам із КМТ2А+ (MLL+ ГЛЛ) ГЛЛ та з КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) ГЛЛ першого року життя необхідне інтенсифіковане лікування із обов'язковим включенням цитарабіну на етапах індукційної терапії.

Пацієнти із КМТ2А+ (MLL+ ГЛЛ) ГЛЛ можуть потребувати включення імунотерапії на ранніх етапах лікування.

Обґрунтування. ГЛЛ із реаранжуванням КМТ2А+ та ГЛЛ КМТ2А- першого року життя є агресивним захворюванням із трирічною безрецидивною виживаністю нижче 40%.

Використання імунотерапії в цій когорті пацієнтів продемонструвало чіткі переваги від раннього включення в поєднанні із режимом хіміотерапії, який застосовувався під час дослідження Interfant-06. Результати цього дослідження показали ефективність та безпечність протягом лікування із дворічною безпідійною виживаністю на рівні 81,6%.

Застосування імунотерапії забезпечує досягнення МЗХ-негативного статусу перед ТГСК у більшій кількості пацієнтів, що безпосередньо впливає на кінцевий результат та взагалі дає змогу окремим пацієнтам отримати ТГСК, порівняно із стандартною терапією. ТГСК як метод консолідаційного лікування при КМТ2А+ ГЛЛ та КМТ2А- ГЛЛ у дітей першого року життя забезпечує збільшення показника безрецидивної виживаності в групі високого ризику.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

- 1) Дотримання загального плану лікування, точок контролю МЗХ і стратифікації в групі ризику для пацієнтів із КМТ2А+ ГЛЛ та КМТ2А- ГЛЛ у дітей першого року життя (рис., панель 1).
- 2) Кожний наступний етап лікування відповідно до групи ризику пацієнта розпочинається після досягнення визначених лабораторних та клінічних критеріїв і проводиться згідно з етапами лікування пацієнтів із реаранжуванням КМТ2А (КМТ2А+) та без реаранжування КМТ2А (КМТ2А-) у дітей першого року життя (див. додаток).
- 3) Зміна плану лікування, виключення із нього окремих терапевтичних елементів залежно від клінічної ситуації можуть проводитись тільки за рішенням мультидисциплінарного консилиуму фахівців.
- 4) Протягом всього періоду лікування має здійснюватись ретельний клінічний та лабораторний контроль небажаних токсичних ефектів і ускладнень терапії та їхня своєчасна корекція.
- 5) За наявності показань до аlogenної ТГСК процедура пошуку повністю сумісного родинного чи неродинного донора або альтернативного донора має бути ініційована не пізніше початку фази інтенсифікаційної терапії. Дані про пацієнта потрібно передати мультидисциплінарному консилиуму фахівців ЗОЗ, що здійснює аlogenну ТГСК дітям, для узгодження часу НЛА-типування пацієнта, членів родини і пошуку повністю сумісного неродинного донора в міжнародній базі донорів, узгодження подальшої тактики ведення та логістики пацієнта на трансплантаційний етап лікування.
- 6) Відповідність пацієнта до трансплантаційного етапу визначається за критеріями, наведеними на панелі 2.
- 7) Профілактика інфекційних ускладнень передбачає виконання заходів з інфекційного контролю відповідно до чинних галузевих СМД із раціонального застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою.

Бажані

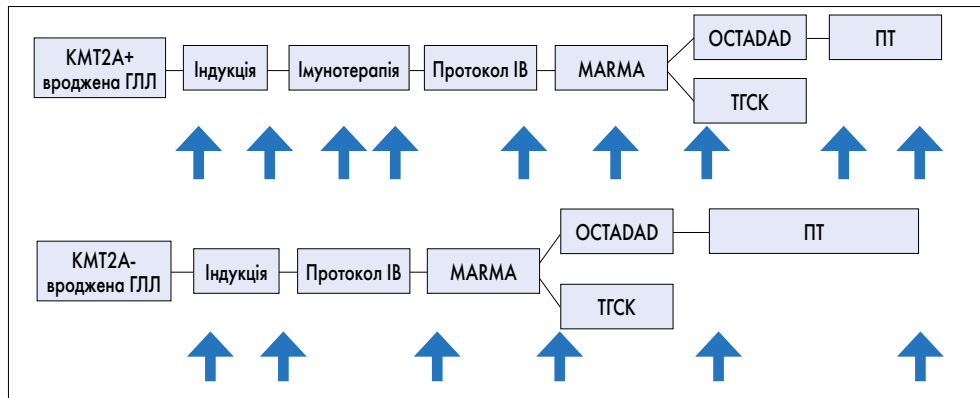
- 8) За наявності персистенції МЗХ-позитивного статусу на високому рівні, рефрактерності захворювання, надраннього рецидиву захворювання пацієнт має отримати лікування із застосуванням імунотерапії та інших інноваційних методів.

Розділ IV. Подальше спостереження

Положення СМД. Після завершення спеціального лікування через небезпеку розвитку рецидиву захворювання, з метою раннього його виявлення, а також для профілактики та лікування віддалених наслідків терапії дитина із ГЛЛ підлягає спостереженню до досягнення 18 років.

Подальше спостереження передбачає періодичні планові огляди і консультації фахівців за необхідності, проведення досліджень відповідно до плану спостереження, заходи з відновлення (покращення) втрачених (порушених) функцій, психосоціальної адаптації, відновлення нормального способу життя. Особлива увага має приділятися профілактиці та корекції нейрокогнітивних розладів, ендокринних порушень, остеопенії, асептичного некрозу головок кульшових суглобів.

Обґрунтування. В дитячій онкології особливості спостереження за пацієнтом після проведеного лікування обумовлені необхідністю усунення ускладнень, пов'язаних і безпосередньо з дією пухлини на організм, і з наслідками терапії. Зокрема часто виникає потреба в компенсації дефектів, які з'явилися після хірургічного видалення пухлини, і відновленні організму, що постраждав від токсичної дії хіміо- та променевої терапії тощо. Фізична терапія є важливим компонентом реабілітаційного процесу. Вона передбачає фізичну активність, терапевтичні вправи і активну гру з метою відновлення сили, рівноваги, гнучкості та координації. Важливе значення має психологічна допомога фахівців з метою позитивного впливу на психологічний стан дитини та її сім'ї.



Рисунк. Загальний план лікування, контролю МЗХ та стратифікація в групі ризику для пацієнтів із КМТ2А+ ГЛЛ та КМТ2А- ГЛЛ першого року життя

МЗХ – мінімальна залишкова хвороба; ПТ – підтримувальна терапія.

Панель 1

Стратифікація ризику

Високий ризик (ВР)

- КМТ2А+
- вік на момент встановлення діагнозу <6 місяців
- лейкоцити $\geq 300 \times 10^9/\text{л}$ на час встановлення діагнозу
- та/або погана відповідь на преднізолон

Середній ризик (СР)

- усі інші випадки
- КМТ2А+ та вік ≥ 6 місяців
- КМТ2А+ та вік <6 місяців, та ініціальна кількість лейкоцитів $< 300 \times 10^9/\text{л}$, та гарна відповідь на преднізолон.

Визначення МЗХ для немовлят із КМТ2А+

- 15-та та 33-я доба Індукції
- 15-та та 29-та доба імунотерапії
- перед терапевтичним елементом MARMA
- перед терапевтичним елементом OCTADAD
- перед початком підтримувальної терапії та після її закінчення

Визначення МЗХ для немовлят із КМТ2А-

- 15-та та 33-я доба Індукції
- перед терапевтичним елементом MARMA
- перед терапевтичним елементом OCTADAD
- перед початком підтримувальної терапії та після її закінчення

Загальна тривалість терапії становить 24 місяці для групи СР від початку Індукції.

ТГСК – всі пацієнти групи середнього ризику із МЗХ-позитивним $> 5 \times 10^{-4}$ ($> 0,05\%$) після терапевтичного елемента MARMA та всі пацієнти групи ВР незалежно від рівня МЗХ мають показання для проведення ТГСК.

Панель 2

Критерії відповідності пацієнтів до трансплантаційного етапу та обов'язкові обстеження

Трансплантаційна команда проводить оцінювання пацієнта-кандидата і аналіз індивідуальних факторів ризику ТГСК в такі три етапи:

1. показання до ТГСК, статус ремісії, загальний соматичний та функціональний стан (за шкалами Ланскі та Карновського), наявність інфекційних ускладнень, інших персистуючих ускладнень;
2. наявність підписаної батьками/опікуном/законним представником інформованої згоди на проведення ТГСК та пошук донора;
3. наявність оптимального донора, можливість проведення оптимального режиму кондиціонування та імуносупресивної терапії після ТГСК.

Клініко-лабораторне оцінювання перед трансплантаційною процедурою передбачає проведення таких усіх обов'язкових обстежень протягом 30 днів до проведення ТГСК, окрім підтвердження комплексної ремісії (за 7-15 днів):

- загальний аналіз крові (ЗАК) та коагулограма; повне біохімічне обстеження (включно із феритином);
- швидкість клубочкової фільтрації;
- рівень IgG;
- група крові та резус-фактор (Rh);
- серологічні дослідження на цитомегаловірус (ЦМВ), вірус Епштейна – Барр (ЕВВ), вірус простого герпесу (HSV), вірус вітряної віспи (VZV), парвовірус, токсоплазмоз, сифіліс, поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg), антитіла до ядерного антигену гепатиту В (HBcAb) і HBsAb (антитіла до поверхневого антигену гепатиту В); ПЛР на вірус гепатиту В (HCV), вірус гепатиту В (HBV) і вірус імунodefіциту людини (ВІЛ);
- бактеріологічний скринінг: мазок із зів'я, аноректальний мазок, посів сечі;
- оцінювання гормонального статусу: ТТГ, вільний Т3/Т4, кортизол, гормон росту;
- оцінювання вираженості остеопорозу: денситометрія, рівень вітаміну D3;
- рентген грудної клітки; тести дихальної функції (включно з об'ємом форсованого видиху за 1 с (FEV1) і дифузійною здатністю легень для монооксиду вуглецю (DLCO));
- електрокардіограма, ехокардіограма або ізотопна вентрикулографія (залежно від попередньо отриманого лікування);
- переоцінка МЗХ;
- огляд стоматолога, гінекологічний огляд, психологічне/психіатричне оцінювання;
- огляд офтальмолога із оцінюванням очного дна;
- огляд отоларинголога + аудіометрія;
- оцінювання нутритивного статусу (консультація дієтолога);
- консультація генетика;
- збір алергологічного анамнезу.

Окрім того, за рішенням трансплантаційної команди, пацієнту можуть бути рекомендовані та проведені додаткові обстеження залежно від наявної клінічної ситуації, профілю ускладнень.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

- 1) Пацієнтам та/або батькам пацієнта/опікунам, піклувальникам або законним представникам пацієнта після завершення спеціального лікування надається інформація щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень відповідно до індивідуально складеного плану.
- 2) План спостереження передбачає не рідше одного разу на рік або, за показаннями, частіше проведення обстеження лікарем-педіатром або лікарем загальної практики – сімейної медицини та включає збір анамнезу і скарг пацієнта, фізикальний огляд і оцінювання показників фізичного розвитку дитини, контроль загальноклінічних лабораторних показників; за необхідності пацієнт направляється на консультацію до відповідного фахівця.
- 3) Один раз на рік або частіше, за показаннями, огляд пацієнта проводять лікар-офтальмолог, ендокринолог, невролог, ортопед.

- 4) Після завершення спеціального лікування необхідна консультація лікаря-імунолога дитячого для розроблення індивідуального плану вакцинації.

Індикатори якості медичної допомоги

1-річна виживаність пацієнтів із ГЛЛ з реаранжуванням КМТ2А (КМТ2А+) та без реаранжування КМТ2А (КМТ2А-) першого року життя.

Паспорт індикатора якості медичної допомоги. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-о, 2-о, 3-, 4-, 5-річної відносної виживаності залежно від статі та стадії захворювання. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток хворих, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток хворих, що перебувають на онкологічному обліку п'ять і більше років тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних щодо життєвого стану пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку.

Додаток

Опис окремих етапів лікування пацієнтів із реаранжуванням КМТ2А (КМТ2А+) та без реаранжування КМТ2А (КМТ2А-) у дітей першого року життя

Лікування пацієнтів із ГЛЛ першого року життя передбачає проведення такої послідовності лікувальних елементів:

1. індукція;
2. імунотерапія (елемент для пацієнтів із КМТ2А+);
3. Протокол ІВ;
4. MARMA;
5. OCTADAD;
6. підтримувальна терапія;
7. ТГСК (для окремої когорти пацієнтів відповідно до наявних показань).

Перед початком елемента «Індукція» проводять всі необхідні діагностичні обстеження, встановлення ЦВК, бактеріологічний та вірусологічний скринінг, інформування батьків/опікунів або законних представників дитини про передбачений обсяг лікування, потенційні можливі несприятливі події під час його проведення, асоційовані з ним ризики та очікувану ефективність щодо повного одужання.

1. Преднізолонова префаза

На початку преднізолонової префази або до її проведення необхідним є забезпечення постійного центрального венозного доступу. На початку преднізолонової префази виконується ініціальна лікувально-діагностична люмбальна пункція, яка може бути поєднана з першим введенням метотрексату (МТХ) в дозі, яка визначається відповідно до віку дитини, особливо це стосується випадків ініціальної травматичної люмбальної пункції.

Обов'язково визначати площу поверхні тіла (ППТ) на початку кожного елемента лікування (табл. 1).

Таблиця 1. Модифікація дози препаратів ХТ залежно від віку пацієнта

Вік	Модифікація дози
<6 місяців	2/3 від розрахованої дози на основі ППТ
від 6 до 12 місяців	3/4 від розрахованої дози на основі ППТ
>12 місяців	повна доза

Зниження дози проводиться для всіх препаратів включно із глюкокортикостероїдами, але не для препаратів для інтратекального введення та пегаспаргази або альтернативного препарату аспарагінази.

Інтратекальні дози відповідають віку, як зазначено у таблиці 2, і не залежать від площі поверхні.

Таблиця 2. Інтратекальна терапія

	<1 рік	≥1 рік	≥2 роки
МТХ	6 мг	8 мг	10 мг
Цитарабін	15 мг	20 мг	25 мг
Преднізолон*	3 мг	4 мг	5 мг

* Преднізолон є препаратом вибору. У разі коли преднізолон недоступний для інтратекального введення, його можна замінити гідрокортизоном (гідрокортизону суцукнат) у дозі 12, 16 або 20 мг відповідно.

Введення преднізолону може здійснюватися перорально або внутрішньовенно, але так, щоб добова доза була рівномірно розподілена на три прийоми/введення протягом доби без дотримання добового ритму синтезу глюкокортикостероїдів, тобто введення або прийом 1/3 від розрахункової дози через кожні 8 годин.

У разі високого ризику лізису пухлини рекомендовано починати із нижчої дози (наведено в таблиці 3), яку збільшують щодня якомога швидше до 100%. Водночас обов'язковим є виконання комплексу діагностичних та лікувальних заходів, направлених на попередження та/або лікування синдрому гострого пухлинного лізису, на фоні регулярного контролю відповіді на преднізолонову префазу (швидкість кліренсу бластів), лабораторних показників гострого клітинного лізису (рівень Са, Р, К, Na, сечової кислоти, креатиніну), діурезу.

Таблиця 3. Рекомендовані початкові дози преднізолону залежно від ініціального рівня лейкоцитів

Ініціальна кількість лейкоцитів	Рекомендована початкова доза преднізолону у день 1
50-100 $\times 10^9/\text{л}$	30 мг/м ² на добу
>100 $\times 10^9/\text{л}$	15 мг/м ² на добу

Загальна доза преднізолону за сім днів має становити щонайменше 200 мг/м² (оптимально 420 мг/м²). Якщо рівень лейкоцитів далі підвищується через три дні преднізолонової префази, слід розпочати додаткове введення інших препаратів для індукційної терапії (цитостатиків).

2. Ініціальна люмбальна пункція

Ініціальна лікувально-діагностична люмбальна пункція здійснюється після підтвердження діагнозу з метою визначення ЦНС-статусу та першого інтратекального введення МТХ (в дозах відповідно до віку, наведених у табл. 1, 2).

Гіперлейкоцитоз $> 100,000/\text{мкл}$ в умовах компенсованого гемостазу і задовільного загального стану (відсутність тяжких інфекцій) не є протипоказанням для першої люмбальної пункції за умови одночасного введення першої інтратекальної дози МТХ.

Обов'язковим є підрахунок не тільки лейкоцитів, а й еритроцитів (у камері Фукса – Розенталя) для визначення травматичності люмбальної пункції.

Отже, ініціальна люмбальна пункція може не виконуватись в 0-й день тільки у виняткових ситуаціях.

Продовження на стор. 14.

Гострий лімфобластний лейкоз із реаранжуванням KMT2A (KMT2A+) та без реаранжування KMT2A (KMT2A-) у дітей першого року життя

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 12.

Травматична ініціальна люмбальна пункція

Оскільки травматична ініціальна люмбальна пункція може змінювати категорію ЦНС-статусу пацієнта та потребувати корекції ЦНС-направленої терапії під час та після індукції, необхідно суворо реєструвати факт макро- та/або мікроскопічної контамінації спинномозкової рідини (СМР) кров'ю.

За наявності домішки крові в СМР під час виконання люмбальної пункції необхідно впевнитись, що СМР із часом світлішає (домішок крові зменшується), і обов'язково ввести розрахункову дозу метотрексату інтратекально.

Якщо під час люмбальної пункції СМР яскраво забарвлена кров'ю і з часом не світлішає, не вводьте МТХ. Невідкладно виконайте повторну люмбальну пункцію (в іншому міжхребцевому проміжку) і введіть МТХ. У разі неуспішності на наступний день проводиться повторна спроба люмбальної пункції.

3. Індукційний етап

Індукційний етап лікування проводиться відповідно до лікувального елемента «Індукція», який наведений у таблиці 6.

1) Особливості проведення

Ця фаза має високий ризик ускладнень лікування, насамперед ризик тяжких інфекцій. Тому дуже важливим є ретельний цілеспрямований клініко-лабораторний та радіологічний моніторинг пацієнтів із метою раннього виявлення і лікування можливих ускладнень. Рекомендовані рутинний бактеріологічний скринінг, щоденний контроль біохімічних показників та показників коагулограми, рівня СРБ (кількісним методом), контроль рівня прокальцитоніну, своєчасне і адекватне реагування на розвиток інфекційних та інших токсичних ускладнень, адекватна трансфузіологічна і нутритивна підтримка.

2) Інтратекальна терапія протягом Індукції

Загалом передбачено 3 або 5 інтратекальних введень МТХ залежно від визначеного ініціального ЦНС-статусу в дозах, зазначених у табл. 1, 2, відповідно до віку дитини.

Обов'язкове інтратекальне введення МТХ проводиться при первинній люмбальній пункції. МТХ, цитарабін і преднізолон інтратекально у день 15-й та 29-й. У разі ураження ЦНС (ЦНС статус 2, ЦНС статус 3) слід ввести додаткові дози інтратекально у день 8-й та 22-й. Якщо після 29 доби ліквор не сирований (визначаються бластні клітини), слід щотижня вводити МТХ інтратекально до зникнення ураження ЦНС.

3) Застосування препаратів L-аспарагінази

Під час лікування пацієнтів слід надавати перевагу використанню пегаспаргази. Але з урахуванням індивідуальних клінічних особливостей лікар має право обрати інший доступний препарат аспарагінази для ініціального застосування у відповідному режимі дозування.

У разі зареєстрованої попередньо тяжкої алергічної реакції на препарат пегаспаргази необхідно перейти на застосування препарату аспарагінази із доведено меншою імуногенністю у відповідному режимі дозування.

У разі зареєстрованої попередньо тяжкої алергічної реакції на препарат нативної аспарагінази необхідно перейти на застосування препарату пегаспаргази або препарату аспарагінази із доведено меншою імуногенністю у відповідному режимі дозування.

Ознака	Ймовірніше алергічна реакція	Ймовірніше синдром вивільнення аміаку
Попередні введення аспарагінази	Були	Не було
Шкірні прояви	Уртикарний висип, набряк Квінке	Гіперемія шкіри, можливо, вогнищева
Дихальні розлади	Тяжкі обструктивні розлади	Можлива задишка без обструктивного синдрому
Інші характерні прояви	Тяжкий кашель, зміна голосу	Нудота, блювання
Зниження систолічного АТ	Виражене (> ніж на 30 мм рт. ст. від первинного)	Невиражене
Тахікардія	Виражена	Невиражена
Потреба в лікуванні	Потребувала введення епінефрину, ГКС, кисневої підтримки	Припинилась самостійно після припинення інфузії

Тяжкою алергічною реакцією вважається реакція, яка мала прогресуючий характер після припинення інфузії препарату та, окрім характерних шкірних проявів, супроводжувалась гіпотензією, тахікардією +/- респіраторними розладами і потребувала інтенсивної невідкладної терапії (в/м введення епінефрину, високих доз ГКС, інфузійної/інотропної підтримки, кисневої або іншої респіраторної підтримки).

Наявність алергічної реакції, яка не відповідає критеріям тяжкої, не є показанням для переходу на інший препарат аспарагінази.

Премедикація із застосуванням Н1-блокаторів та/або додаткового введення ГКС (окрім доз, показаних за протоколом лікування) суворо не рекомендована.

Інфузію препарату аспарагінази слід розпочинати з дуже повільного введення (1/4 від розрахункової швидкості введення) протягом перших 15 хвилин. Необхідним є ретельний контроль стану пацієнта протягом всієї інфузії препарату аспарагінази та додатково протягом 30 хвилин після її завершення із фіксацією показників ЧСС, АТ, SpO₂ в медичній документації.

Препарат аспарагінази	Пегаспаргаза	Аспарагіназа
Доза на введення	1500 на м ² ППТ	1000 на м ² ППТ
Регулярність введення	1 раз на 14 днів	Кожен 3-й день
Загальна кількість введень на етапі «Індукція»	2	6

Застосування аспарагінази слід припинити за наявності клінічно вираженого панкреатиту.

Таблиця 6. Схема проведення лікування на етапі «Індукція»

ПІБ: _____	ППТ _____ м ²	Д.п. _____ Д.з. _____
ПРЕДНІЗОЛОН в/в або п/о	60 мг/м ² /добу	з 1-го по 7-й день
ДЕКСАМЕТАЗОН в/в або п/о	6 мг/м ² /добу	із 8-го по 29-й день із подальшою редукцією дози
ВІНКРИСТИН в/в за 10 хв	<1 року – 0,05 мг/кг на добу в/в >12 місяців або маса тіла ≥10 кг – 1,5 мг/м ²	на 8-й, 15-й, 22-й, 29-й дні д. _____ д. _____ д. _____
ДОКСОРУБИЦИН¹ в/в за 1 год	30 мг/м ²	на 8-й, 9-й дні д. _____ д. _____
ЦИТАРАБІН в/в за 30 хв	75 мг/м ²	із 8-го по 21-й день протягом 14 днів д.п. _____ д.з. _____
ПЕГАСПАРГАЗА в/в за 1 год	1500 МО/м ²	на 15-й та 29-й дні д. _____ д. _____
АБО²		
АСПАРАГІНАЗА в/в за 1 год	10 000 МО/м ²	на 15-й, 18-й, 22-й, 25-й, 29-й, 33-й дні д. _____ д. _____ д. _____ д. _____ д. _____
МЕТОТРЕКСАТ ЦИТАРАБІН ПРЕДНІЗОЛОН інтратекально³	відповідно до таблиці	на 1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й дні д. _____ д. _____ д. _____ д. _____ д. _____

В/в – внутрішньовенно; п/о – перорально; д. – дата введення; д.п. – дата початку; д.з. – дата завершення.

¹ Або даунорубіцин у такому ж самому режимі дозування.

² Вибір препарату аспарагінази здійснюється відповідно до рекомендацій, наведених вище.

³ Рекомендації щодо інтратекальної терапії наведено вище.

4. Консолідаційний етап

Консолідаційна терапія розпочинається одразу після індукційної терапії. Для пацієнтів КМТ 2A+ не раніше ніж через 8 діб після закінчення імунотерапії. Проводиться відповідно до схеми терапії «Протокол ІВ», яка наведена у таблиці 7.

Критерії для початку консолідаційної терапії:

- задовільний загальний стан;
- відсутність тяжких та/або персистуючих інфекцій;
- рівень креатиніну в межах нормальних значень;
- зростаючі показники власного гемопоєзу:
 - WBC ≥ 2000/мкл,
 - кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) ≥ 500/мкл,
 - тромбоцитів ≥ 50 000/мкл.

Таблиця 7. Схема терапії «Протокол ІВ»

ПІБ: _____	BSA _____ м ²	Д.п. _____ Д.з. _____
ПРЕПАРАТ	ДОЗУВАННЯ	РЕЖИМ ВВЕДЕННЯ
ЦИКЛОФОСФАМІД в/в за 1 год	1000 мг/м ²	в 1-й та 29-й день д. _____ д. _____
+ МЕСНА		1/3 від дози циклофосфаміду на 0, 4, 8 год від початку інфузії циклофосфаміду
ЦИТАРАБІН в/в за 10 хв	75 мг/м ²	з 3-го по 6-й день з 10-го по 13-й день з 17-го по 20-й день з 24-го по 27-й день д.п. _____ д.з. _____ д.п. _____ д.з. _____ д.п. _____ д.з. _____
МЕРКАПТОПУРИН¹ п/о	60 мг/м ² /д	з 1-го по 28-й день д.п. _____ д.з. _____
МЕТОТРЕКСАТ ЦИТАРАБІН ПРЕДНІЗОЛОН інтратекально²	відповідно до таблиці	на 10-й та 24-й день д. _____ д. _____

¹ Приймається один раз на добу, ввечері, за 1 годину до або після прийому їжі, не запиваючи молоком.

² Дивись рекомендації щодо інтратекальної терапії вище.

Особливості проведення «Протокол ІВ»

Регуляція терапії

Мінімальні вимоги для початку блоку цитарабіну (ARA-C):

- рівень лейкоцитів ≥ 500/мкл;
- рівень тромбоцитів ≥ 30 000/мкл.

За можливості, розпочатий блок не має перериватись. У разі необхідності перервати блок цитарабіну необхідно припинити прийом меркаптопурину. Пропущені дози меркаптопурину пацієнт має прийняти так, щоб загальна кумулятивна доза становила 1 680 мг/м².

Мінімальні вимоги для другого введення циклофосфаміду:

- абсолютна кількість лейкоцитів (WBC) ≥ 1000/мкл;
- абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) ≥ 300/мкл;
- кількість тромбоцитів (PLT) ≥ 50 000/мкл;
- рівень креатиніну в межах нормальних значень.

Введення циклофосфаміду потребує дотримання таких правил:

- гіпергідратація 3000 мл/м² протягом 6 годин до початку інфузії циклофосфаміду та не менше 18 годин після її завершення;
- введення месни в дозі 1/3 від дози циклофосфаміду тричі на 0, 4, 8 годину від початку інфузії циклофосфаміду;
- суворий контроль за діурезом та застосування петльових діуретиків у разі дефіциту більше 200 мл діурезу на м² за 6 годин.

5. Інтенсифікаційний етап

Інтенсифікаційна фаза лікування розпочинається через два тижні після завершення консолідаційної фази і передбачає проведення етапу терапії – MARMA, опис якого наведено у таблиці 9.

Критерії для початку інтенсифікаційної терапії:

- збереження комплексної ремісії;
- задовільний загальний стан;
- відсутність тяжких інфекцій;
- кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень;
- відсутність обструкції сечовивідних шляхів;
- допустимі показники печінкових проб: АЛТ/АСТ не вище ніж 5 ВМН, білірубін не вище ніж 3 ВМН;
- зростаючі показники власного гемопоезу:
 - абсолютна кількість лейкоцитів (WBC) ≥ 1500 /мкл,
 - абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) ≥ 500 /мкл,
 - кількість тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл.

1) Особливості проведення

Застосування МТХ в дозі 5000 мг/м² потребує суворого дотримання правил введення та моніторингу стану пацієнта для уникнення загрозливих для життя токсичних явищ. Необхідний контроль сироваткових концентрацій МТХ в плазмі/сироватці в межах не більше 6 годин від моменту забору зразка крові. Для усунення токсичних ефектів призначається супровідна терапія кальцію фолінатом.

З метою мінімізації взаємодій слід намагатись максимально уникати застосування інших лікарських засобів за 48 годин до та 72 години після інфузії МТХ (особливо триметоприму/сульфаметоксазолу, азолів, фуросеміду).

Перед інфузією МТХ пацієнт має протягом не менше 12 годин отримувати інфузійну терапію в режимі гіпергідратації (3000 мл/м²/добу) із олужненням сечі (4% розчин натрію гідрокарбонату), з ретельним контролем балансу рідини до досягнення діурезу, адекватного водного навантаження та стійкого рівня рН сечі ≥ 7 . Профілактичне застосування діуретиків не рекомендоване, оскільки це може уповільнювати елімінацію МТХ.

Інфузію МТХ проводять так, щоб протягом перших 30 хвилин пацієнт отримав 1/10 від всієї розрахованої дози (500 мг/м²), протягом наступних 23,5 години пацієнт отримав 9/10 від всієї розрахованої дози (4500 мг/м²).

Протягом всієї інфузії МТХ та не менше 72 годин після неї обов'язковим є продовження інфузійної терапії в режимі 3000 мл/м² з олужненням сечі та ретельним контролем балансу рідини. У разі порушення елімінації метотрексату проводиться інтенсифікована «рятівна» терапія із застосуванням доз кальцію фолінату, які розраховуються відповідно до визначених сироваткових концентрацій МТХ.

Визначення сироваткових концентрацій МТХ в плазмі/сироватці крові проводиться через 24, 42 та 48 годин від початку інфузії. За умов задовільної елімінації МТХ (рівень $< 0,4$ мкмоль/л на 48-й годині від початку інфузії) подальші визначення концентрації МТХ в плазмі/сироватці крові не проводяться, терапія кальцію фолінатом проводиться в стандартному режимі дозування.

Таблиця 8. Критерії задовільної елімінації метотрексату та стандартні дози кальцію фолінату

Час від початку інфузії метотрексату	Граничний верхній рівень метотрексату в плазмі/сироватці (мкмоль/л)	Доза кальцію фолінату в/в (мг/м ²)
24 год	≤ 150 мкмоль/л	
36 год	≤ 3 мкмоль/л	
42 год	$\leq 1,0$ мкмоль/л	15 мг/м ²
48 год	$\leq 0,4$ мкмоль/л	15 мг/м ²
54 год	$\leq 0,4$ мкмоль/л	15 мг/м ²

Окрім показників сироваткових концентрацій МТХ в плазмі/сироватці крові, на уповільнену елімінацію МТХ вказують наростання рівня креатиніну, затримка діурезу, поява набряків.

При нормальній елімінації МТХ кальцію фолінату вводять тричі: через 42, 48 та 54 години від початку інфузії МТХ в дозі 15 мг/м².

Таблиця 9. Схема терапевтичного елемента MARMA

ПІБ: _____	ППТ _____ м ²	Д.п. _____ Д.з. _____
МЕРКАПТОПУРИН¹ п/о	25 мг/м²/д	з 1-го по 14-й день д.п. _____ д.з. _____
МЕТОТРЕКСАТ¹ в/в за 24 год + кальцію фолінат	5000 мг/м²	в 1-й, 8-й день д. _____ д. _____
ВД-ЦИТАРАБІН в/в за 3 год	3000 мг/м² × 2 інфузії з інтервалом в 12 год	на 15-й, 16-й, 22-й, 23-й день д. _____ ч. _____ д. _____ ч. _____
+ піридоксин в/в	150 мг/м² _____ перед кожною інфузією ВД-цитарабіну	
ПЕГАСПАРГАЗА в/в за 1 год	1500 МО/м²	на 23-й день д. _____
МЕТОТРЕКСАТ/ЦИТАРАБІН/ПРЕДНІЗОЛОН інтратекально²	відповідно до таблиці	в 1-й, 8-й день д. _____ д. _____

¹Дивись рекомендації щодо проведення високодозової терапії метотрексатом та «рятівної» терапії кальцію фолінатом в тексті додатку.

²Дивись рекомендації щодо інтратекальної терапії вище.

2) ТГСК

За наявності показів до аlogenної ТГСК на цьому етапі необхідна злагоджена взаємодія із трансплантативним центром для своєчасного виконання необхідних досліджень (напр., НЛА-титування, підписання інформованої згоди, консультації пацієнтів, батьків/піклувальників/опікунів пацієнта або законних представників пацієнта офлайн/онлайн лікарями трансплантативного центру/відділення), пошуку рідного або нерідного донора. Слід врахувати, що середній час від підписання згоди та, за умов виконання типування високої роздільної здатності, від початку пошуку донора до можливості проведення трансплантації кісткового мозку (ТКМ) становить в середньому три місяці без урахування додаткових факторів ризику з боку донора.

Показання до аlogenної ТГСК визначаються за молекулярно-генетичними/цитогенетичними критеріями і критеріями відповіді на терапію.

Початок процедури НЛА-титування, пошуку НЛА-сумісного нерідного донора у відповідних реєстрах, підготовки до проведення ТГСК розпочинається виключно після підтвердження наявності показань до ТГСК у пацієнта і підписання інформованої згоди на проведення ТГСК.

6. Етап реіндукції

Цей етап лікування у пацієнтів складається із проведення терапевтичного елемента OCTADAD, опис якого наведено у таблиці 10. Проведення розпочинається не раніше ніж через 14 днів після закінчення MARMA.

Критерії для початку етапу:

- задовільний загальний стан пацієнта;
- відсутність тяжких інфекцій;
- відсутність проявів мукозиту;
- кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень;
- зростаючі або стабільні показники власного гемопоезу:
 - абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) ≥ 500 /мкл,
 - кількість тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл.

Таблиця 10. Схема терапевтичного елемента OCTADAD

ПІБ: _____	ППТ _____ м ²	Д.п. _____ Д.з. _____
ДЕКСАМЕТАЗОН в/в або п/о	6 мг/м²/добу	з 1-го по 14-й день з 15-го по 21-й день д.п. _____ д.з. _____ д.п. _____ д.з. _____
ТІОГУАНІН п/о	60 мг/м²/добу	з 1-го по 28-й день із 36-го по 49-й день д.п. _____ д.з. _____ д.п. _____ д.з. _____
ВІНКРИСТИН в/в за 10 хв	<1 року – 0,05 мг/кг на добу в/в >12 місяців або маса тіла ≥ 10 кг – 1,5 мг/м²	на 1-й, 8-й, 15-й, 22-й день д. _____ д. _____ д. _____ д. _____
ДОКСОРУБІЦИН¹ в/в за 1 год	30 мг/м²	на 1-й, 8-й, 15-й, 22-й день д. _____ д. _____ д. _____ д. _____
ПЕГАСПАРГАЗА в/в за 1 год не більше 3750 МО	1500 МО/м²	на 1-й день д. _____
АБО²		
АСПАРАГІНАЗА в/в за 1 год	10 000 МО/м²	на 15-й, 18-й, 22-й, 25-й, 29-й, 33-й день д. _____ д. _____ д. _____ д. _____ д. _____ д. _____
ЦИКЛОФОСФАМІД в/в за 1 год	500 мг/м²	на 36-й, 49-й день д. _____ д. _____
+ МЕСНА	1/3 від дози циклофосфаміду на 0, 4, 8 год від початку інфузії циклофосфаміду	
ЦИТАРАБІН в/в за 10 хв	75 мг/м²	із 37-го по 40-й день із 45-го по 48-й день д.п. _____ д.з. _____ д.п. _____ д.з. _____
МЕТОТРЕКСАТ/ЦИТАРАБІН/ПРЕДНІЗОЛОН інтратекально³	відповідно до таблиці 1	на 1-й, 15-й день д. _____ д. _____

¹Або даунорубіцин у такому самому режимі дозування.

²Вибір препарату аспарагінази здійснюється відповідно до рекомендацій, наведених вище.

³Дивись рекомендації щодо інтратекальної терапії вище.

7. Проміжна підтримувальна терапія

Підтримувальну терапію починають через два тижні після завершення реіндукції за умов дотримання критеріїв для початку етапу.

Критерії для початку етапу:

- задовільний загальний стан,
- документально підтверджена достатня абсолютна кількість нейтрофілів (> 500 /мкл) і тромбоцитів ($> 50\ 000$ /мкл).

Дозування, схеми та шляхи введення:

1. Меркаптопурин 50 мг/м²/добу п/о, п/о, щодня. Препарат слід приймати ввечері натще без молока (за 1 годину до або після вечері).
2. Метотрексат 20 мг/м²/доза п/о. Один раз на тиждень, в один і той самий день тижня. Інтратекальні введення метотрексату/цитарабіну/преднізолону у скоригованій за віком дозі: 3 введення з інтервалом 8 тижнів, починаючи з першого дня підтримувальної терапії.

Модифікації дози

Модифікація дози протягом підтримувальної терапії проводиться з метою утримання рівня лейкоцитів в діапазоні від 1000 до 3000/мкл відповідно до показників:

Кількість лейкоцитів/мкл	Доза меркаптопурин/МТХ
$< 1\ 000$	0%
1,000-2,000	50%
2,000-3,000	100%
$> 3\ 000$	розгляньте можливість збільшення дози до 150% для утримання кількості лейкоцитів між 2000 та 3000/мкл
Абсолютна кількість нейтрофілів < 500 /мкл	0%
Лімфоцити < 300 /мкл	50%

8. Завершення лікування

Загальна тривалість хіміотерапії становить 24 місяці від початку індукційної терапії ІА. На момент завершення лікування підтвердить ПР за допомогою аспірації кісткового мозку та дослідження СМР.

Перегляд стандартів медичної допомоги заплановано на 2029 р.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст за посиланням: https://moz.gov.ua/storage/uploads/Ocf94a28-fe24-4d0d-ac51-627eb85d0c/024_10_31_%D0%A1%D0%9C%D0%94_%D0%93%D0%9B%D0%9B_%D0%9A%D0%9C%D0%A22%D0%90-%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%88%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D1%80%D0%BE%D0%BA%D1%83-%D0%B6%D0%B8%D1%82%D1%82%D1%8F-%D0%B2-%D0%B8%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BB-%D0%BF%D0%BF.pdf

Н.В. Лубенець, лікар-онколог вищої кваліфікаційної категорії, завідувачка онкохіміотерапевтичного відділення, Дніпровський обласний клінічний онкологічний диспансер; **О.В. Кравченко**, лікар-рентгенолог вищої категорії, Клініка Garvis, м. Дніпро

Комбінація Лансурф® + бевацизумаб в лікуванні пацієнтки із раком сигмоподібної кишки з множинними метастазами

Серед усіх локалізацій колоректального раку (КРР) превають пухлини сигмоподібної кишки, становлячи близько 25% випадків. Особливості анатомічної будови та кровопостачання цього відділу товстої кишки обумовлюють високий ризик раннього метастазування та агресивний перебіг захворювання.

Останні десятиліття характеризуються значним прогресом у лікуванні КРР завдяки впровадженню нових лікарських засобів та вдосконаленню терапевтичних стратегій. Послідовне застосування різних ліній терапії з персоналізованим підбором схем лікування дає змогу покращити результати лікування у пацієнтів із КРР. Важливим аспектом сучасного лікування є можливість хірургічного видалення метастазів у певних груп пацієнтів, що може суттєво покращити прогноз захворювання.

Особливої уваги заслуговує досвід застосування комбінованої терапії з використанням таргетних препаратів та нових хіміотерапевтичних агентів, таких як трифлуридин/типірацил (Лансурф®, ТОВ «Серв'є Україна»)*, у пацієнтів із прогресуванням захворювання після стандартних схем лікування. Менеджмент побічних ефектів та ускладнень терапії також має важливе значення у забезпеченні ефективності лікування і збереженні якості життя пацієнтів.

Клінічний випадок

Пацієнтка С., 1961 р. н., з анамнезом раку шийки матки рTisN0M0 після пангістеректомії у 2011 р., звернулася за медичною допомогою у березні 2021 р. з ознаками гострої абдомінальної патології. При обстеженні виявлено перфорацію дивертикула сигмоподібної кишки, що потребувало ургентного оперативного втручання із формуванням сигмостоми.

Подальше обстеження та лікування проводилось поетапно. У липні 2021 р. виконано передню резекцію прямої кишки. Патогістологічне дослідження виявило помірно диференційовану аденокарциному із проростанням у м'язовий шар та жиру клітковину. Комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної та черевної порожнини виявила метастатичне ураження печінки, що потребувало розширення обсягу хірургічного втручання. В серпні 2021 р. проведено реконструкцію колостоми та атипую резекцію S6 печінки.

Післяопераційний період характеризувався задовільним перебігом, що дало змогу розпочати системну протипухлинну терапію. Пацієнтка отримала сім курсів поліхіміотерапії за схемою XELOX із подальшою монотерапією капецитабіном протягом дев'яти курсів. Проте у жовтні 2022 р. під час контрольної ПЕТ-КТ виявлено прогресування захворювання з появою вогнищ в зоні анастомозу, лімфатичних вузлах та легенях.

Із листопада 2022 р. пацієнтка продовжила лікування в Німеччині, де отримувала комбіновану терапію, що включала імунотерапію, хіміотерапію за схемою FOLFIRI та таргетну терапію бевацизумабом. Після досягнення позитивного ефекту та подальшого прогресування схему було змінено на FOLFOX із бевацизумабом. Однак розвиток серйозного побічного ефекту у вигляді набряку Квінке на оксаліплатин потребував корекції лікування.

Ситуація ускладнилася у серпні 2023 р. розвитком тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), що призвело до тимчасової відміни хіміотерапії та призначення антикоагулянтної терапії апіксабаном у дозі 5 мг двічі на добу. Після повернення

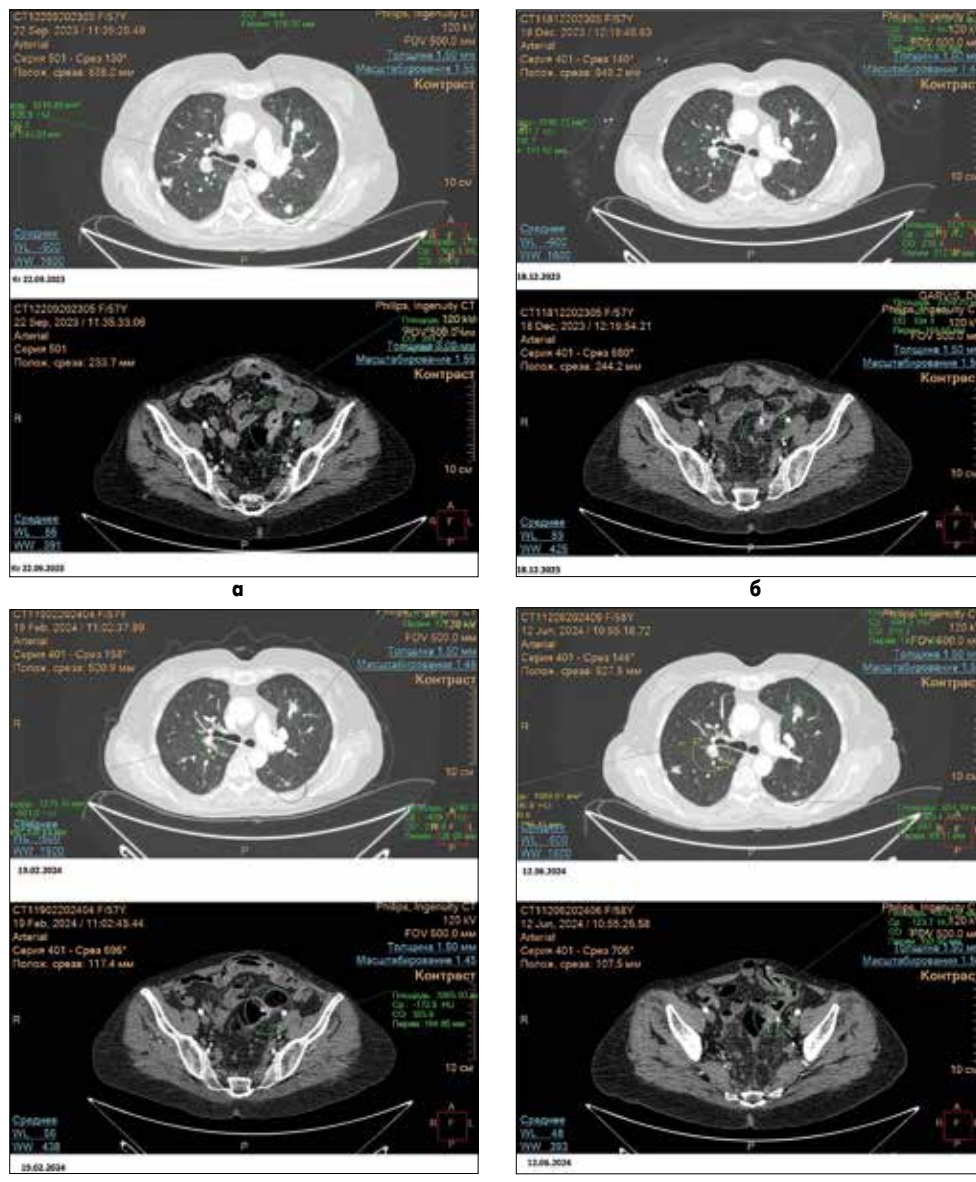


Рис. 1. Динаміка захворювання. КТ від (а) 22.09.2023, (б) 18.12.2023, (в) 19.02.2024, (г) 12.06.2024: мінімальна негативна динаміка в межах стабілізації процесу

в Україну стан пацієнтки потребував переоцінки лікування. КТ у вересні 2023 р. виявила прогресування процесу із множинними метастазами в легенях розміром до 15×13 мм та потовщенням стінки анастомозу до 10 мм протяжністю 37 мм. Рівень онкомаркера раково-ембріональний антиген (РЕА) зріс до 120 нг/мл при нормі до 3,8 нг/мл.

Лікування

Враховуючи попереднє лікування та розвиток ускладнень, було ухвалено рішення про призначення паліативної терапії комбінацією трифлуридин/типірацил (Лансурф®) із бевацизумабом.

Динаміку захворювання детально відстежували за допомогою регулярних КТ (рис. 1, а-г). На момент призначення комбінованої терапії Лансурф® + бевацизумаб (КТ від 22.09.2023, рис. 1, а)

визначались множинні метастатичні вогнища в легенях розміром до 15×13 мм та потовщення стінки анастомозу до 10 мм протяжністю 37 мм. При контрольному обстеженні через три місяці лікування (КТ від 18.12.2023, рис. 1, б) фіксувалась позитивна динаміка зі зменшенням товщини ділянки рецидиву з 10 до 5 мм та зменшенням її протяжності із 37 до 18 мм. Подальший КТ-контроль (19.02.2024, рис. 1, в) підтвердив стабілізацію процесу зі зменшенням розмірів вузликів у легенях та потовщення стінки в анастомозі сигмоподібної кишки. На КТ від 12.06.2024 (рис. 1, г) визначалась мінімальна негативна динаміка в межах стабілізації процесу у вигляді збільшення вогнищ в легенях на 1-1,5 мм та розмірів регіонарних лімфовузлів до 8 мм, водночас ділянка анастомозу залишалась без змін.



Н.В. Лубенець



О.В. Кравченко

Профіль безпеки і якість життя

Важливо зазначити, що терапія супроводжувалася розвитком гематологічної токсичності. У січні 2024 р. розвинулась анемія 3-го ступеня (гемоглобін 85 г/л), лейкопенія (лейкоцити $2,08 \times 10^9$ /л) із гранулоцитопенією ($0,8 \times 10^9$ /л). У березні 2024 р. відзначено нейтропенію 3-го ступеня (нейтрофіли $0,99 \times 10^9$ /л) та анемію 2-го ступеня (гемоглобін 100 г/л), через що виникла потреба в тимчасовому відтермінуванні лікування.

Пацієнтка дотримувалась призначеного протоколу, повідомляла про свій стан і самопочуття, виконувала рекомендації лікаря щодо способу життя, дієти і фізичної активності, завдяки чому вдалося досягти стабілізації процесу та значного покращення якості життя пацієнтки. Це підтверджується зміною статусу за шкалою ECOG із 2-х до 1-го балу, зменшенням респіраторної симптоматики та відновленням фізичної активності – пацієнтка змогла повернутися до роботи нагороді.

Показники життєво важливих функцій також продемонстрували позитивну динаміку: частота дихання знизилась із 28 до 22 за хвилину, частота серцевих скорочень – із 98 до 78 за хвилину, що свідчить про покращення функціонального стану пацієнтки на фоні лікування. Дихальна недостатність зменшилась із 2-го до 1-го ступеня.

Обговорення

Особливістю цього випадку є успішне застосування послідовної терапії з використанням різних лікувальних опцій. Комплексний підхід включав хірургічне лікування первинного вогнища, метастазектомію печінки та послідовне застосування різних схем системної терапії. Важливим аспектом ведення пацієнтки став своєчасний менеджмент ускладнень включно із діагностикою та лікуванням ТЕЛА, корекцією дози при гематологічній токсичності та модифікацією схеми терапії при розвитку алергічних реакцій.

Для кращого розуміння особливостей перебігу захворювання та ефективності призначеного лікування представлено два ключових рисунки. На рис. 2 відображено динаміку захворювання від моменту встановлення діагнозу та призначення комбінації Лансурф® + бевацизумаб включно із результатами КТ і змінами рівня онкомаркера РЕА, що дає змогу оцінити послідовність та обґрунтованість зміни терапевтичних підходів.

Лансурф® + бевацизумаб є стандартом лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком в 3-й лінії (Настанови ESMO, NCCN 2024). Досягнення тривалої стабілізації процесу з покращенням якості життя пацієнтів при керуваному профілі токсичності свідчить про доцільність такого терапевтичного підходу.

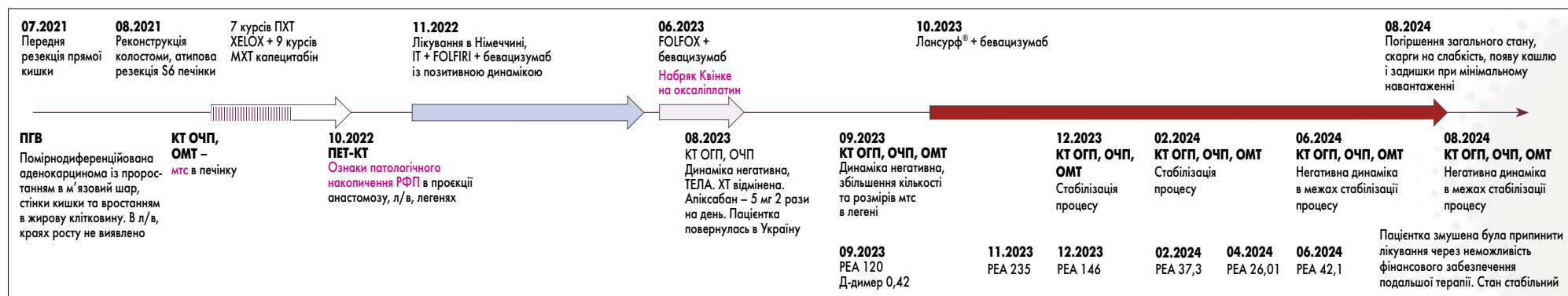


Рис. 2. Динаміка захворювання на фоні терапії

ПГВ – патогістологічний висновок; л/в – лімфатичні вузли; ОЧП – органи черевної порожнини, ОМТ – органи малого тазу; мтс – метастази; ПХТ – поліхіміотерапія; МХТ – монохіміотерапія; ІТ – імунотерапія; РФП – радіофармипрепарат; ОГП – органи грудної порожнини; ХТ – хіміотерапія.

* В Україні трифлуридин/типірацил зареєстровано під торговою назвою Лансурф®. Повна інформація щодо показань, протипоказань, способу і особливостей застосування, доз, особливих груп пацієнтів, побічних реакцій тощо викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лансурф® 15 мг/6,14 мг, Лансурф® 20 мг/8,19 мг. Р/п №УА/16712/01/01-02 від 10.02.2023. Зміни внесені: Наказ № 214 від 08.02.2024. Матеріал містить погляди і спостереження експертів щодо лікування КРР, отримані завдяки досвіду клінічної практики.



На замовлення ТОВ «Серв'є Україна»
LSF-C1-2 (2024-2026, 2 years)-52

Н.Г. Уржумова, кандидат медичних наук, онколог вищої категорії, онкохірург вищої категорії, завідувачка хіміотерапевтичного відділення із денним стаціонаром; **М.І. Дмитришин**, лікарка-онколог відділення, КНП «МКЛ № 4» (м. Дніпро)

Комбінація Лансурф® + бевацизумаб в лікуванні раку печінкового вигину ободової кишки з множинними метастазами

Ведення пацієнтів із метастатичним колоректальним раком у поєднанні з численними супутніми захворюваннями є складним клінічним завданням. Воно потребує індивідуалізованого підходу, міждисциплінарної співпраці та комплексного врахування стану пацієнта для забезпечення ефективного й безпечного лікування.

Клінічний випадок

Пацієнт Н., 1956 р. н., звернувся за медичною допомогою у серпні 2022 р. зі скаргами на періодичний біль у правому підбер'ї, що посилювався після їжі, періодичне здуття живота, загальну слабкість, швидку втомлюваність. Скарги турбували протягом останніх двох-трьох місяців із поступовим наростанням інтенсивності.

Встановлено клінічний діагноз: рак печінкового вигину ободової кишки cT4N0M1 (печінка, легені), стадія IV, кл. гр. II. Супутня патологія включала гіпертонічну хворобу 2-го ст. із серцевою недостатністю 1-го ст., ішемічну хворобу серця, сечокам'яну хворобу, полікістоз нирок, дивертикулез товстого кишечника та гіперплазію передміхурової залози.

Під час первинного огляду загальний стан пацієнта оцінювався як середньої важкості, ECOG 1-2, індекс Карновського 70%. Об'єктивно фіксувалась помірна болючість при пальпації в правому підбер'ї, пальпувалось щільне утворення.

Лабораторні дослідження виявили анемію 1-го ступеня, підвищення печінкових трансаміназ 1-го ступеня. Рівень альфа-фетопротеїну був у межах норми.

КТ органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза із внутрішньовенним контрастуванням від 31.08.2022 виявила в проекції печінкового вигину ободової кишки циркулярне нерівномірне потовщення стінок до 12 мм протяжністю 10 см з інфільтрацією параколічної клітковини (сT4). Серед маркерних вогнищ визначались: у правій легені вогнище в S7 розміром 17 мм та в S10 розміром 10 мм; в печінці виявлено вогнище в сегментах S8, 7, 6 розміром 140 мм та вогнище в S5 розміром 53 мм, сума маркерних вогнищ становила 220 мм. Також визначались немаркерні вогнища: множинні вогнища в обох легенях розміром 4-9 мм, множинні вогнища в печінці розміром 14-20 мм та вогнище в S2 печінки розміром 12×12 мм.

При фіброколоноскопії з біопсією (02.09.2022) виявлено ектопічне утворення печінкового вигину ободової кишки, що звужувало просвіт кишки на 70%. Патогістологічне дослідження підтвердило помірно диференційовану колоректальну аденокарциному. Молекулярно-генетичне тестування не виявило мутацій KRAS, NRAS, BRAF.

Лікування

1-ша лінія терапії проводилась за схемою FOLFOX-6 із 12.09.2022 по 27.02.2023. Під час оцінювання ефективності на шостому тижні фіксувалась стабілізація процесу зі зменшенням суми маркерних вогнищ на 22,7%. Найкраща відповідь була досягнута на 12-му тижні у вигляді часткової відповіді зі зменшенням суми вогнищ на 36,4%. Однак КТ від 21.03.2023 виявила прогресування завдяки збільшенню немаркерних вогнищ в легенях та печінці, а також появу нових вогнищ в S3 печінки розміром 22 мм та 16 мм. Безрецидивний період 1-ї лінії становив шість місяців.

2-га лінія терапії за схемою XELIRI у комбінації з бевацизумабом проводилась із 28.03.2023 по 21.11.2023. Схема включала іринотекан 470 мг внутрішньовенно в день 1, капецитабін 2000 мг двічі на день

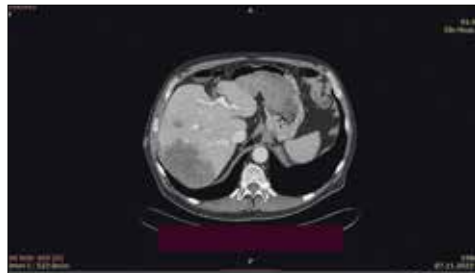


Рис. 1. КТ 07.11.2022 – вогнища печінки до лікування

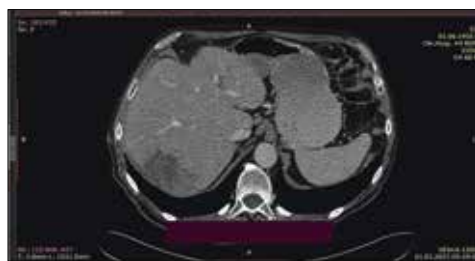


Рис. 2. КТ 21.03.2023 – ці ж вогнища після 1-ї лінії FOLFOX

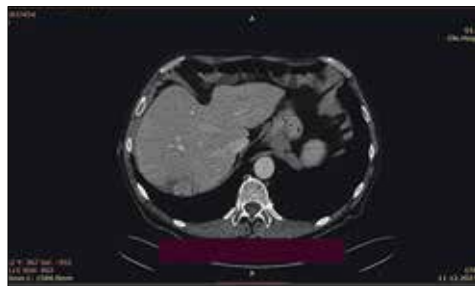


Рис. 3. КТ 11.12.23 – вогнища після 2-ї лінії FOLFIRI



Рис. 4. КТ 18.11.2024 в процесі лікування Лансурф® + бевацизумаб

перорально в дні 1-14 та бевацизумаб 790 мг внутрішньовенно в день 1, цикл 21 день. При КТ-контролі 05.06.2023 (9-10-й тиждень) маркерні вогнища залишались без динаміки, але фіксувалось зменшення розмірів немаркерних вогнищ в печінці на 5-6 мм. Подальші КТ-дослідження 07.08.2023 (18-19-й тиждень) та 09.10.2023 (28-й тиждень) показали продовження позитивної динаміки. Під час обстеження 11.12.2023 виявлено прогресування процесу. Безрецидивний період 2-ї лінії становив 10 місяців.

Із 19.12.2023 пацієнту призначена 3-я лінія терапії комбінацією Лансурф® + бевацизумаб. Схема включала Лансурф® 60 мг* (3 таблетки по 20 мг) двічі на день в дні 1-5 та 8-12, бевацизумаб 400 мг внутрішньовенно в день 1, цикл 28 днів. КТ-контроль від 03.06.2024 (23-24-й тиждень) зафіксував часткову відповідь зі зменшенням суми маркерних вогнищ на 33,8%, до 90 мм. Подальше обстеження 26.08.2024 (35-36-й тиждень) підтвердило збереження досягнутої відповіді та показало повну відповідь

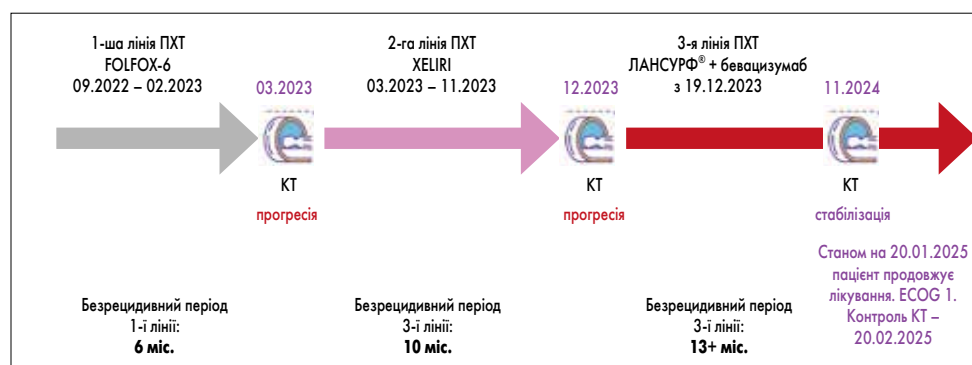


Рис. 5. Динаміка захворювання на фоні терапії

ПХТ – поліхіміотерапія; КТ – комп'ютерна томографія.



Н.Г. Уржумова



М.І. Дмитришин

вогнища в S5 печінки. Безрецидивний період на фоні 3-ї лінії станом на 20.01.2025 р. становить вже 13 місяців, пацієнт продовжує лікування.

Профіль безпеки та якості життя

На фоні 1-ї лінії терапії спостерігались нудота та блювання 1-2-го ступеня, діарея 1-го ступеня, зниження апетиту, астено-нервотичний синдром. Періодично виникала клінічна часткова кишкова непрохідність, що піддавалась консервативному лікуванню.

Під час проведення 2-ї лінії терапії зберігались гастроінтестинальні побічні ефекти у вигляді нудоти, блювання та діареї 1-2-го ступеня, фіксувався астено-нервотичний синдром, розвинулась периферична полінейропатія.

На фоні 3-ї лінії основними проявами токсичності були гематологічні порушення: анемія 1-го ступеня, лейкопенія 1-2-го ступеня, тромбоцитопенія 1-го ступеня. В динаміці звертає на себе увагу збільшення печінки в процесі 1-ї лінії, в процесі наступних ліній печінка скоротилась, її контури змінились (рис. 1-4). Важливо зазначити про полегшення перебігу полінейропатії та покращення функціонального стану пацієнта до ECOG 1. Пацієнт фіксує значне покращення якості життя, відновлення повсякденної активності.

Обговорення

Клінічний випадок детально розглядався на вебінарі «ЯК Я ЛІКУЮ» 30.10.2024 р. Ми обговорили вибір ПХТ в 1, 2 і 3-й ліній лікування, особливості і ризики призначення бевацизумабу у пацієнта з невиданою пухлиною кишечника, обмеження терапевтичних опцій у пацієнтів із коморбідністю, психологічні бар'єри у пацієнтів, які важко реагують на необхідність змін і адаптацію свого способу життя під час лікування.

Важливим аспектом ведення нашого пацієнта є регулярний моніторинг гематологічних показників, своєчасні корекції доз при розвитку токсичності, профілактика та лікування гастроінтестинальних ускладнень, симптоматична терапія полінейропатії. Психологічна підтримка і адекватний менеджмент побічних ефектів дають змогу продовжувати лікування та досягти значного покращення якості життя пацієнта.

Запис вебінара можна переглянути на платформі <https://www.gicancerexpert.com.ua>



Представлений клінічний випадок демонструє ефективність терапії метастатичного КРР із використанням комбінації Лансурф® + бевацизумаб у 3-й лінії (рис. 5). Досягнення часткової відповіді (-33,8%) та тривала стабілізація процесу (12+ міс.), задовільна переносимість терапії і покращення якості життя пацієнта підтверджують доцільність такого терапевтичного підходу у пацієнтів із прогресуванням після стандартних схем лікування 1-ї і 2-ї лінії терапії.

На замовлення ТОВ «Серв'є Україна».

LSF-C1-2 (2024-2026, 2 years)-53 ① ③

* В Україні трифлуридин/типірідин зареєстровано під торговою назвою Лансурф®. Повна інформація щодо показань, протипоказань, способу і особливостей застосування, доз, особливих груп пацієнтів, побічних реакцій тощо викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лансурф® 15 мг/6,14 мг, Лансурф® 20 мг/8,19 мг. Р/п №UA/16712/01/01-02 від 10.02.2023. Зміни внесені: Наказ № 214 від 08.02.2024. Матеріал містить погляди і спостереження експертів щодо лікування КРР, отримані завдяки досвіду клінічної практики.

Гемангіоми дитячого віку: від диференційної діагностики до комплексного лікування

За матеріалами XV Академічної школи педіатрії

Гемангіоми дитячого віку є одним із найпоширеніших видів судинної патології, що може суттєво впливати на якість життя дитини та викликати серйозні ускладнення. Їхня актуальність обумовлена високою частотою поширеності – від 3% у доношених до 22% у недоношених новонароджених, із переважанням жіночої статі у структурі захворюваності та широким спектром клінічних проявів: від незначних косметичних дефектів до загрозливих для життя станів. Відсутність уніфікованих підходів до лікування, залучення широкого кола спеціалістів та необхідність індивідуалізованого підходу до кожного пацієнта роблять проблему гемангіом надзвичайно важливою для сучасної педіатрії та дитячої хірургії. Поява нових методів лікування, зокрема застосування бета-блокаторів, відкриває нові перспективи у веденні таких пацієнтів. В межах науково-практичної конференції «XV Академічна школа педіатрії» Ольга Михайлівна Горбатюк, доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), заслужений лікар України, презентувала доповідь про сучасні підходи до діагностики та лікування гемангіом у дітей з позиції дитячого хірурга. Особливу увагу було приділено власному клінічному досвіду лікування пацієнтів із проблемними гемангіомами включно з випадками складної анатомічної локалізації та масивного глибокого розповсюдження.



О.М. Горбатюк

Гемангіоми залишаються одним із найпоширеніших видів патології дитячого віку, що за сучасною термінологією класифікуються як проліферуючі судинні пухлини. Спектр їхніх проявів варіює від незначних за площею змін забарвлення шкіри до великих об'ємних новоутворень із бурхливим неконтрольованим інфільтративним ростом у м'яких тканинах або внутрішніх органах, що можуть призводити до серйозних ускладнень та тяжких функціональних і косметичних порушень. Важливо зазначити, що гемангіома може бути симптомом синдромальних уражень, таких як PHACE-синдром або LUMBAR/SACRAL-синдром, що потребує особливої уваги при діагностиці.

У сучасній медичній літературі описано декілька особливих форм гемангіом, що потребують специфічних підходів до діагностики та лікування. Серед них виділяють вроджену гемангіому, що швидко самоліквідується (Rapid Involution Congenital Hemangioma, RICH), яка характеризується спонтанною повною регресією до третього року життя дитини. Окремо виділяють вроджену гемангіому, що не інволютує (Non Involuting Congenital Hemangioma, NICH), – форми, при якій новоутворення зберігає стабільні розміри без тенденції до самостійного регресу.

Особливої уваги заслуговує доброякісний неонатальний гемангіоматоз та гемангіоми внутрішніх органів через їхній потенційний вплив на функціонування різних систем організму. Зокрема, при гемангіомах печінки спостерігається ризик розвитку гіпофункції щитоподібної залози внаслідок продукції тканиною гемангіоми специфічних ензимів, що інгібують функцію щитоподібної залози.

Клінічно значущим є той факт, що гемангіоми променини та крижово-куприкової ділянки часто асоціюються з комплексом вроджених аномалій розвитку включно з патологією сечового міхура, спинного мозку та його оболонок, а також аномаліями розвитку аноректальної зони. Це обумовлює необхідність проведення комплексного обстеження таких пацієнтів для своєчасного виявлення супутніх вад розвитку та визначення оптимальної тактики лікування.

Актуальність проблеми гемангіом у дітей обумовлена насамперед їхньою значною поширеністю – вони становлять понад 5-10% усіх пухлин дитячого віку та трапляються із частотою 1 випадок на 1 500 дітей. Показово, що ця патологія спостерігається у 3-5% доношених дітей та приблизно у 22% недоношених новонароджених, причому втричі частіше у дівчат, ніж у хлопчиків. Додаткову актуальність проблемі надає наявність великої кількості методів лікування різної ефективності та участь у лікуванні широкого кола спеціалістів – педіатрів, дерматологів, онкологів, дитячих хірургів – на тлі відсутності уніфікованих загальноприйнятих стратегій лікування.

Історично термін «гемангіома» був запропонований у 1863 р. R. Virchow та використовувався для визначення різних типів судинних уражень, що призводило до значної плутанини в діагностиці та лікуванні. Лише у 1982 р. J.V. Mulliken та J. Glowacki за допомогою гістохімічного, авторадіографічного та електронно-мікроскопічного методів дослідження довели існування принципової

різниці між гемангіомами як судинними пухлинами та судинними мальформаціями як аномаліями розвитку судин.

Етіологія гемангіом досі остаточно не з'ясована. Існують різні теорії їхнього походження, серед яких найбільш відомими є фісуральна теорія R. Virchow (1863), що розглядає гемангіому як неправильний розвиток судинних зачатків навколо природних отворів обличчя та шиї ембріонів; теорія відшарованих або заблуканих клітин, що ґрунтується на виявленні циркулюючих стовбурових клітин, які виходять з первинних капілярів; плацентарна теорія, згідно з якою ендотеліальні клітини мігрують із плаценти; та теорія тканинної гіпоксії, де індуктором ангиогенезу виступає гіпоксія. Останні дослідження підтверджують роль гіпоксії, оскільки часто гемангіоми розвиваються у дітей від матерів з ускладненою вагітністю, що супроводжувалась гіпоксією.

У клінічній практиці широко застосовується класифікація гемангіом за Ю.Ф. Ісаковим, Ю.О. Тихоновим (1974), яка досі залишається актуальною та практично значущою (таблиця). Згідно з нею, гемангіоми поділяються на прості (капілярні), кавернозні та змішані. За характером перебігу патологічного процесу виділяють гемангіоми зі швидким та повільним зростанням або без зростання. За розмірами площі ураження розрізняють дрібні, середні, великі (9-50 см²) та масивні (понад 50 см²) гемангіоми. За кордоном широко застосовується класифікація A.N. Haggstrom (2006) та німецька класифікація (2009), які розподіляють гемангіоми відповідно до сегментів черепа.

У структурі клінічних проявів гемангіом характерним є переважне ураження ділянки голови та шиї, що становить 65% всіх випадків локалізації цієї патології. Маніфестація захворювання типово припадає на перші дні та тижні життя дитини, що має важливе діагностичне значення при диференціації з іншими судинними аномаліями.

Інтенсивність забарвлення гемангіом безпосередньо корелює із вмістом хроматофорного гемоглобіну в судинних структурах новоутворення та їхнім кровонаповненням. Характерною особливістю є лабільність зовнішніх проявів: під час психоемоційного збудження дитини, плачу чи водних процедур спостерігається посилення інтенсивності забарвлення гемангіоми до яскраво-червоного кольору з одночасною зміною її консистенції та появою набрякості.

Морфометричні характеристики гемангіом демонструють значну варіабельність і за площею ураження, і за об'ємом. При цьому об'ємні форми характеризуються глибиною інвазії понад 3 см. Принципово важливою особливістю перебігу гемангіом у дітей раннього віку є непрогнозованість їхньої еволюції, що обумовлює необхідність регулярного моніторингу та своєчасної корекції лікувальної тактики.

Діагностика гемангіом базується на комплексному підході. Окрім ретельно зібраного анамнезу, важливим є проведення загального аналізу крові з визначенням кількості тромбоцитів та показників згортання крові для виявлення синдрому Казабаха – Меррітт. Цей синдром характеризується глибокими, масивними гемангіомами на тлі порушення згортальної системи крові і є життєво небезпечним станом, при якому діти можуть загинути від кровотечі. Важливим є також цифрове фотографування для оцінювання динаміки змін та ультразвукове дослідження з доплерографією для визначення товщини гемангіоми, інтенсивності кровопостачання та зв'язку з оточуючими тканинами і органами. При множинних гемангіомах показано ультразвукове дослідження внутрішніх органів. МРТ та КТ виконуються за показаннями при масивних, глибоких гемангіомах критичних локалізацій.

Сучасна лікувальна тактика при гемангіомах у немовлят передбачає динамічне спостереження за більшістю з них та базується на урахованні особливостей природного перебігу судинної пухлини. Збільшення гемангіоми удвічі відбувається між першим та другим місяцем життя, максимальний розмір досягається до сьомого місяця, між сьомим та дванадцятим місяцем спостерігається період відносної стабільності (фаза плато), а стадія інволюції відбувається після дванадцяти місяців життя. Здатність до спонтанного зникнення гемангіоми була вперше описана ще у 1815 р. T. Vaternan та підтверджена численними сучасними дослідженнями.

Методів лікування гемангіом чимало, деякі з них вже стали історією. Кріодеструкція рідким азотом, хоча і широко застосовувалась, має обмежену глибину впливу (до 5 мм) та викликає грубе рубцювання. Склерозуюча терапія сьогодні майже не застосовується через формування грубих рубцевих деформацій. Інтерферонотерапія (Роферон-А) часто викликала анемію, нейтропенію, гіпотиреозидизм, нейропатію. Цитостатика (вінбластин,

циклофосфан) мають негативний вплив на еритроцитарний ріст крові.

Найбільш перспективним методом лікування гемангіом вважається системна терапія із застосуванням неселективного бета-блокатора пропранололу. Механізм дії бета-блокаторів включає вазоконстрикцію, інгібіцію ангиота васкулогенезу, індукцію апоптозу та залучення ендотеліальних клітин-попередників. Це відкриття було зроблене випадково в дитячій лікарні міста Бордо (Франція) під час лікування кардіоміопатії у дитини з гемангіомою та вперше опубліковане у 2008 р. в The New England Journal of Medicine.

Власні клінічні спостереження за період 2018-2024 рр., що включають 36 немовлят із гемангіомами складної анатомічної локалізації та масивним глибоким розповсюдженням, демонструють високу ефективність лікування бета-блокаторами. У 58% випадків гемангіоми локалізувались у шкірі та підшкірній клітковині, у 42% – в більш глибоких шарах. 61% гемангіом був одиночним, 39% – множинними. За локалізацією найчастіше уражались обличчя та шия (47%), спостерігалися також множинні гемангіоми тулуба і кінцівок, ураження зовнішніх статевих органів, грудних залоз у дівчат, волосистої частини голови.

Ускладнення гемангіом спостерігалися у 42% дітей включно з виразками, кровотечами та порушеннями функції органів (розлади дихання, зору, обмеження руху суглобів). Результати лікування анаприліном показали тотальну регресію у 50% випадків, субтотальну – у 25%, із резидуальними судинними залишками у чотирьох дітей та надлишком шкіри у трьох. Зупинка проліферації спостерігалася у 100% випадків у перший місяць лікування. Побічні ефекти, що потребували відміни препарату, включали брадикардію, гіпоглікемію, нейтропенію та респіраторні розлади і спостерігалися у 22% пацієнтів протягом перших двох-трьох місяців лікування.

Хоча більшість неускладнених гемангіом не потребує активного втручання, при проблемних та ускладнених формах необхідно відмовитися від очікувальної тактики. Висока частота народження дітей із гемангіомами критичної локалізації та великих розмірів диктує необхідність призначення терапії у перші місяці життя. Системна терапія неселективними бета-блокаторами демонструє високу ефективність при своєчасному призначенні, а профілактика можливих побічних ефектів досягається завдяки ретельному моніторингу стану пацієнта та дотриманню протоколу лікування.

Отже, розвиток класичних гемангіом дитячого віку є детермінованим та характеризується наявністю проліферативної фази (до сьомого місяця життя), під час якої досягається максимальний розмір гемангіоми, плато (між сьомим і 12-м міс. життя) та фази інволюції. Проведені динамічні дослідження доводять доречність спостереження за більшістю неускладнених гемангіом, які не становлять функціональних і/або косметичних ризиків. Лікування потребують лише проблемні та ускладнені гемангіоми, водночас необхідно відмовитись від очікувальної тактики. Методом вибору лікування проблемних гемангіом у немовлят є системна терапія неселективними бета-блокаторами.

Підготувала **Олена Речмедіна**

Таблиця. Клінічні класифікації гемангіом

Ю.Ф. Ісаков, Ю.О. Тихонов (1974)	За характером перебігу патологічного процесу	За розмірами площі ураження
<ul style="list-style-type: none"> • прості (капілярні) • кавернозні • змішані 	<ul style="list-style-type: none"> • зі швидким зростанням • із повільним зростанням • зростання відсутнє 	<ul style="list-style-type: none"> • дрібні (площа до 3-х см²) • середні (площа 3,1-9 см²) • великі (площа 9,1-50 см²) • масивні (площа понад 50 см²)
Класифікація A.N. Haggstrom (2006)	Сегменти черепа (A.N. Haggstrom et al., 2006) 1 – фронтотемпоральний 1 – максиллярний 3 – мандибулярний 4 – фронтоназальний	Класифікація німецьких вчених (2009): • недетерміновані (в межах 1 сегмента черепа) • множинні (більше семи в одній дитині) • доброякісний гемангіоматоз (розсип дрібних гемангіом)



Сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні раку шкіри: огляд проблеми

Захворюваність на рак шкіри демонструє стійку тенденцію до зростання в усьому світі, що підтверджується останніми епідеміологічними дослідженнями. В межах XV Академічної школи з педіатрії Ольга Вадимівна Богомолець, доктор медичних наук, професор Української військово-медичної академії, науковий консультант Академії Сілезії (Польща), головний лікар Інституту дерматокосметології доктора Богомолець, представила доповідь «Рак шкіри: основи діагностики та лікування. Що потрібно знати лікарю загальної практики».

За даними Європейської асоціації дерматоонкологів, понад 7 мільйонів європейців мають встановлений діагноз раку шкіри, причому ця цифра продовжує неупинно зростати. Особливе занепокоєння викликає значне збільшення захворюваності протягом останніх 25 років: на 145% для базальноклітинного та на 263% для плоскоклітинного раку. Така динаміка обумовлена комплексом факторів, серед яких прогресує виснаження озонового шару, збільшення тривалості життя населення, поширення імуносупресивних станів і вдосконалення діагностичних методів.

Додатковим фактором ризику, який привернув увагу наукової спільноти останнім часом, виявився перенесений COVID-19 у важкій формі. Численні дослідження і клінічні спостереження підтверджують кореляцію між важким перебігом коронавірусної інфекції та підвищеним ризиком розвитку онкологічних захворювань включно із раком шкіри. Цей взаємозв'язок потребує особливої уваги з огляду на масштаби пандемії та її потенційні довгострокові наслідки для громадського здоров'я.

Епідеміологія та патогенез

Зростання захворюваності на рак шкіри має мультифакторну природу, в якій центральне місце належить впливові ультрафіолетового випромінювання. Сучасні дослідження переконливо доводять причинно-наслідковий зв'язок між ним та розвитком раку шкіри, причому критичним фактором є наявність сонячних опіків в анамнезі. Масштабні епідеміологічні дослідження демонструють, що наявність понад трьох сонячних опіків у дитячому віці суттєво підвищує ризик розвитку меланому, тоді як їхня аналогічна кількість у дорослому віці корелює з підвищеним ризиком розвитку немеланомного раку шкіри.

Прогресує виснаження озонового шару внаслідок антропогенного впливу призвело до значного збільшення інтенсивності ультрафіолетового випромінювання, що досягає поверхні Землі. Молекули озону, які ефективно блокували найбільш небезпечні хвилі ультрафіолету, тепер демонструють гіршу здатність до виконання своєї захисної функції. Механізм цього процесу полягає у розщепленні молекул озону на кисень та окремі атоми кисню під впливом промислових викидів, що створює

додаткове навантаження на захисні механізми шкіри і збільшує ризик малігнізації.

Епідеміологічні дослідження виявили чітку гендерну диференціацію у локалізації пухлин. У чоловіків переважно спостерігаються ураження голови та шиї, що може бути пов'язано із професійною діяльністю, традиційно більшою схильністю до перебування на свіжому повітрі та нехтуванням сонцезахисними засобами. У жінок частіше уражаються нижні кінцівки, що пояснюється особливостями одягу та соціальною поведінкою. Така закономірність підкреслює важливість врахування поведінкових факторів у розробці профілактичних стратегій (рисунком).

Клінічні особливості та діагностика

Базальноклітинний рак характеризується значною варіабельністю клінічних проявів, що створює певні діагностичні складнощі та потребує високої онкологічної настороженості від клініцистів. Пухлина може проявлятися як поверхнева форма у вигляді рожевої плями з перламутровим валіком, нодулярна форма з характерною перлинною поверхнею; виразкова форма із формуванням хронічного виразкового дефекту; пігментована форма, що може імітувати меланому, або склеродермоподібна форма з вираженим інфільтративним компонентом.

Хоча традиційно вважалося, що базальноклітинний рак має виключно місцево-деструктивний ріст та не метастазує, сучасні дослідження демонструють, що приблизно в 1% випадків можливе метастазування, особливо за наявності периневральної та периваскулярної інвазії. Найбільший ризик метастазування спостерігається за умови локалізації пухлини в ділянці голови та шиї, розміру пухлини понад 2 см та глибини інвазії більше ніж 4 мм.

Плоскоклітинний рак демонструє значно агресивніший перебіг із ризиком метастазування від 25% до 40%, залежно від диференціювання пухлини та наявності додаткових факторів ризику. Особливу настороженість викликають такі форми як хвороба Боуена, що являє собою карциному *in situ* з високим ризиком трансформації в інвазивну форму, та кератоакантома, що, незважаючи на відносно доброякісний перебіг, потребує активної хірургічної тактики через складність диференційної діагностики із високодиференційованим плоскоклітинним раком.

Актинічний кератоз розглядається як важливий передраковий стан, що потребує ретельного спостереження та своєчасного лікування. За даними досліджень, ризик малігнізації актинічного кератозу становить від 0,025% до 16% на рік на одне вогнище, причому цей ризик значно зростає у пацієнтів з імуносупресією.

Сучасний діагностичний алгоритм включає послідовне застосування комплексу методів, починаючи з детального візуального огляду всього шкірного покриву. Цифрова дерматоскопія дає змогу виявити специфічні дерматоскопічні ознаки різних форм раку шкіри та здійснювати моніторинг динаміки новоутворень. Ультразвукова діагностика з використанням високочастотних датчиків забезпечує оцінку глибини інвазії та стану регіонарних лімфатичних вузлів.

Принципово важливим етапом діагностики є правильний вибір методу біопсії та її виконання. Поверхневі методи забору матеріалу визнані неінформативними для точного типування пухлини та оцінки глибини інвазії. Перевага надається ексцизійній біопсії із захопленням здорових тканин або інцизійній біопсії з найбільш підозрілої ділянки пухлини. Обов'язковим є проведення імуногістохімічного дослідження для визначення молекулярного профілю пухлини та оцінки потенціалу агресивності.

Лікування та прогноз

Вибір оптимального методу лікування базується на комплексній оцінці типу пухлини, її локалізації, розміру, наявності факторів ризику та загального стану пацієнта. Традиційна хірургія, хоча і залишається широкодоступним методом, має певні обмеження, пов'язані з вищим ризиком рецидивів (до 10-15% при базальноклітинному раку та до 25% при плоскоклітинному раку) і складністю контролю країв резекції, особливо при локалізації пухлин у функціонально та косметично важливих зонах.

Хірургія за методом Mohs зарекомендувала себе як золотий стандарт лікування, особливо при локалізації пухлин у косметично важливих зонах та при агресивних гістологічних типах. Цей метод забезпечує повний контроль країв резекції шляхом інтраопераційного гістологічного дослідження всіх країв та дна рани, що дає змогу досягти максимального радикалізму при мінімальному пошкодженні здорових тканин. Статистичні дані демонструють зниження частоти рецидивів до 1% при первинних пухлинах та до 5-7% при рецидивних новоутвореннях.

Альтернативні методи лікування, як-от криодеструкція, лазерна хірургія та фотодинамічна терапія, мають обмежене застосування та використовуються в специфічних клінічних ситуаціях, наприклад, при множинних поверхневих формах базальноклітинного раку у пацієнтів із протипоказаннями до хірургічного лікування. Ефективність цих методів значно нижча порівняно з хірургічним лікуванням, а частота рецидивів може досягати 30-40%.

Важливим компонентом терапевтичної стратегії є подальше спостереження, що включає регулярні огляди дерматоонколога з інтервалом три-шість місяців протягом першого року, потім кожні шість місяців протягом другого року та щорічно надалі.



О.В. Богомолець

При кожному візиті проводиться цифрова дерматоскопія в динаміці та ультразвуковий моніторинг за необхідності. Особлива увага приділяється пацієнтам із множинними новоутвореннями і обтяженим анамнезом.

Прогноз захворювання значною мірою залежить від своєчасності діагностики та адекватності обраного методу лікування. При ранньому виявленні та правильному лікуванні немеланомний рак шкіри має сприятливий прогноз із п'ятирічною виживаністю понад 95% для базальноклітинного раку і 90% для локалізованих форм плоскоклітинного раку. Проте пізня діагностика, особливо при плоскоклітинному раку, може призводити до розвитку метастазів та значного погіршення прогнозу, з падінням п'ятирічної виживаності до 25-40% за наявності регіонарних метастазів.

Профілактика включає комплекс заходів, спрямованих на захист від ультрафіолетового випромінювання, зокрема використання сонцезахисних засобів із високим фактором захисту (SPF 50+), носіння захисного одягу та обмеження перебування на сонці в години максимальної інсоляції. Особлива увага приділяється регулярному самообстеженню і професійному скринінгу, насамперед у групах підвищеного ризику. Категорично заборонено використання соляріїв, особливо особами до 18 років, що закріплено законодавчо в багатьох країнах світу.

Важливим аспектом профілактики є освітня робота з населенням та підвищення онкологічної настороженості серед лікарів первинної ланки. Впровадження сучасних методів телемедицини та штучного інтелекту для аналізу дерматоскопічних зображень дає змогу покращити ранню діагностику та забезпечити доступ до спеціалізованої допомоги у віддалених регіонах.

Особливої уваги потребують пацієнти з імуносупресією включно із реципієнтами органних трансплантатів та особами, які перехворіли на COVID-19 у важкій формі. Для цієї категорії пацієнтів розроблені спеціальні протоколи спостереження із частішими оглядами і розширеним обсягом діагностичних процедур.

Отже, актуальність проблеми раку шкіри і далі зростає, що підтверджується не лише стрімким збільшенням кількості нових випадків захворювання, але й появою нових факторів ризику, пов'язаних із сучасними викликами охорони здоров'я, як-от COVID-19 та збільшення популяції імунокомпрометованих пацієнтів. Захворюваність на рак шкіри прогресивно зростає в наступному десятилітті. Тому головним завданням сучасної онкодерматології є впровадження принципів превентивної медицини, що включає навчання пацієнтів методам самодіагностики та своєчасного виявлення підозрілих новоутворень, а також підвищення онкологічної настороженості серед лікарів первинної ланки.

Підготувала Анна Сочнева

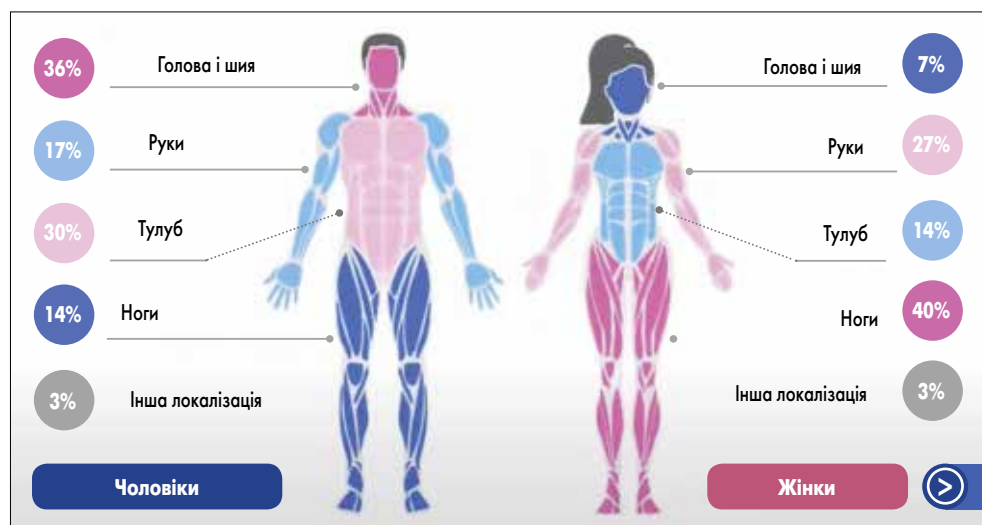


Рисунок. Частота випадків раку шкіри за локалізацією

ЕДОКСАКОРД

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



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



Французькі рекомендації щодо лікування онкоасоційованої венозної тромбоемболії: оновлення-2023

Онкоасоційована венозна тромбоемболія (ВТЕ) залишається актуальною проблемою сучасної медицини через підвищений ризик як повторних тромбоемболій, так і масивних кровотеч у онкологічних пацієнтів порівняно з пацієнтами без онкологічних захворювань. У зв'язку з цим особливої ваги набувають оновлені Французькі рекомендації 2023 р. щодо антикоагулянтної терапії при онкоасоційованій ВТЕ.

Клінічне застосування рекомендацій охоплює пацієнтів з активним раком та діагностованою ВТЕ. До основних форм ВТЕ належать легенева емболія (ЛЕ), проксимальний тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок та катетер-асоційований тромбоз верхньої порожнистої вени. Доказова база щодо поверхневого венозного тромбозу в онкологічних пацієнтів є недостатньою для формування обґрунтованих рекомендацій.

Дефініція «активний рак» не має уніфікованого визначення. У клінічних дослідженнях антикоагулянтної терапії враховували низку критеріїв. Першим критерієм є наявність видимої пухлини: метастатичний, локальний або рецидивуючий рак [1, 2]. Другим критерієм визначено протипухлинне лікування протягом останніх шести місяців за відсутності візуалізації пухлинної маси, що включає повне хірургічне видалення злоякісної пухлини, неoad'ювантну терапію та застосування місцевих гормональних засобів. Важливо зазначити, що базальноклітинний рак повністю виключений з поняття «активний рак» [3].

Антикоагулянтна терапія онкоасоційованої ВТЕ в перші шість місяців лікування

Низькомолекулярні гепарини чи антагоністи вітаміну К

Лікування онкоасоційованої ВТЕ низькомолекулярними гепаринами (НМГ) та антагоністами вітаміну К (АВК) має свої особливості. Когортні дослідження показали, що комбінована терапія (гепарин з переходом на АВК) в онкологічних пацієнтів асоціюється з підвищеним ризиком рецидивів тромбоемболій та масивних кровотеч порівняно з неонкологічними пацієнтами [2]. Подальші дослідження оцінювали ефективність тривалого застосування НМГ (у повній дозі або зі зниженням на 25%) протягом трьох-шести місяців [3-7]. Із шести проведених досліджень лише одне продемонструвало значуще зниження частоти ВТЕ при застосуванні НМГ [4]. Жодне не підтвердило зниження частоти масивних кровотеч. У дослідженні SATCH було виявлено незначне зниження частоти немасивних, але клінічно значущих кровотеч при застосуванні НМГ [3]. Проте це була вторинна кінцева точка в дослідженнях із негативними первинними результатами, яка не враховувалась в інших дослідженнях.

Сучасні метааналізи демонструють перевагу НМГ над АВК щодо ефективності, зокрема зниження ризику повторних тромбоемболій на 40% (відносний ризик 0,60; 95% ДІ: 0,45-0,79) без суттєвого впливу на ризик масивних кровотеч (відносний ризик 1,07; 95% ДІ: 0,66-1,73) [8].

Порівняльна ефективність прямих оральних антикоагулянтів у лікуванні онкоасоційованої ВТЕ

Ефективність прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) порівняно з НМГ була оцінена в п'яти проспективних рандомізованих відкритих дослідженнях у пацієнтів із тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок або ЛЕ. У всіх дослідженнях дальтепарин застосовувався в стандартному дозуванні, встановленому дослідженням CLOT: 200 ОД/кг протягом першого місяця з подальшим зниженням до 150 ОД/кг.

Дослідження Hokusai VTE cancer включало 1 150 пацієнтів із 12-місячним спостереженням від встановлення діагнозу ВТЕ для оцінки ефективності едоксабану порівняно з дальтепарином щодо кінцевих точок повторних ВТЕ та масивних кровотеч. Протокол дослідження передбачав 6-місячний курс лікування з подальшим спостереженням до року [9]. Через 12 місяців аналіз даних продемонстрував зрівняну ефективність едоксабану (коефіцієнт ризику [КР] 0,97; 95% ДІ: 0,48-1,36; поріг не меншої ефективності 1,5; P=0,006). Детальний аналіз компонентів первинних кінцевих точок виявив тенденцію до зниження ризику повторних венозних тромбозів при застосуванні едоксабану (КР 0,71; 95% ДІ: 0,48-1,06), проте терапія супроводжувалась підвищенням ризику масивних кровотеч (КР 1,77; 95% ДІ: 1,03-3,04). Тривалість лікування едоксабаном була довшою – медіана становила 211 днів порівняно зі 184 днями у групі дальтепарину. Важливо зазначити, що пост-хок аналіз виявив особливо високий ризик масивних кровотеч у пацієнтів з гастроінтестинальним раком [14].

Пілотне дослідження SELECT-D (n=406) продемонструвало вищу ефективність ривароксабану порівняно з дальтепарином (КР 0,43; 95% ДІ: 0,19-0,99), хоча частота масивних кровотеч була дещо вищою в групі ривароксабану (КР 1,83; 95% ДІ: 0,68-4,96) [10].

У дослідженні ADAM VTE (n=287) при порівнянні апіксабану з дальтепарином спостерігалась низька частота масивних

кровотеч (0% проти 1,4%), проте перевагу апіксабану підтвердити не вдалося (P=0,138) [12].

Масштабне дослідження CARAVAGGIO (n=1115) не виявило суттєвої різниці між апіксабаном та дальтепарином щодо ефективності (КР 0,63; 95% ДІ: 0,37-1,07) та безпеки (КР 0,82; 95% ДІ: 0,40-1,69) [11]. Аналогічні результати отримано в дослідженні CASTA-DIVA стосовно ривароксабану [13]

Рекомендація 1. Пацієнтам з активним раком та проксимальним тромбозом глибоких вен та/або ЛЕ рекомендовано проводити антикоагулянтну терапію щонайменше протягом перших шести місяців після встановлення діагнозу ВТЕ (Рівень доказовості 1+).

Рекомендація 2. Препаратами першої лінії для лікування пацієнтів з активним раком та проксимальним тромбозом глибоких вен та/або ЛЕ є:

- НМГ без переходу на АВК (Рівень доказовості 1+);
- апіксабан (Рівень доказовості 1+).

У якості альтернативної терапії, за винятком пацієнтів з уrogenітальним та гастроінтестинальним раком, можна розглядати:

- едоксабан (Рівень доказовості 2+);
- ривароксабан (Рівень доказовості 2+).

Рекомендація 3. При тяжкій нирковій недостатності (швидкість клубочкової фільтрації 15-30 мл/хв) рекомендовано надавати перевагу НМГ з огляду на знижену ефективність АВК (Рівень доказовості 2+).

Тривалість антикоагулянтної терапії

Оцінка співвідношення користь/ризик антикоагулянтної терапії після перших шести місяців лікування потребує особливої уваги, оскільки ризик рецидиву ВТЕ залишається значним після завершення стандартного періоду лікування.

Рекомендація 4. Після шестимісячного курсу лікування ВТЕ рекомендовано припинити антикоагулянтну терапію за наявності всіх критеріїв:

- відсутність ознак активності пухлини при інструментальному обстеженні;
- відсутність протипухлинного лікування включно з гормональною терапією протягом останніх шести місяців;
- відсутність рецидивів ВТЕ протягом періоду антикоагулянтної терапії (Рівень доказовості 2+).

Рекомендація 5. Пролонгація антикоагулянтної терапії рекомендована за наявності будь-якого критерію активності онкологічного процесу:

- наявність пухлини та/або підвищення онкомаркерів;
- проведення протипухлинної терапії включно з гормональним лікуванням протягом останніх шести місяців (Рівень доказовості 1+).

Рекомендація 6. При продовженні антикоагулянтної терапії понад шість місяців необхідна регулярна переоцінка активності онкологічного захворювання кожні шість місяців (Рівень доказовості 2+).

Стратегії пролонгованої терапії

За необхідності продовження антикоагулянтної терапії існують чотири терапевтичні опції:

- продовження поточного лікування (НМГ або ПОАК);
- перехід із НМГ або ПОАК на АВК;
- перехід із НМГ на ПОАК;
- перехід з ПОАК на НМГ.

Враховуючи обмеженість доказової бази, вибір режиму антикоагуляції базується на емпіричному підході з урахуванням таких факторів:

- активність онкологічного процесу;
- характер поточної протипухлинної терапії;
- профіль безпеки антикоагулянтної терапії протягом перших шести місяців;
- ризик рецидиву ВТЕ за даними спостереження протягом перших шести місяців;
- індивідуальні переваги пацієнта.

Рекомендація 7. За необхідності продовження антикоагулянтної терапії понад шість місяців вибір препарату слід здійснювати з урахуванням таких факторів:

- активність онкологічного процесу за висновком онкологічного консилиуму;
- ризик рецидиву онкологічного захворювання у пацієнтів у ремісії;
- характер поточної протипухлинної терапії;
- клас антикоагулянтів, що застосовувався в перші шість місяців;
- ефективність та переносимість попередньої антикоагулянтної терапії;
- наявність рецидивів ВТЕ в перші шість місяців;
- переваги пацієнта (Рівень доказовості 2+).

Рекомендація 8. При продовженні антикоагулянтної терапії понад шість місяців рекомендовано:

- При застосуванні НМГ:
 - продовжувати НМГ при добрій переносимості та ефективності,
 - при поганий переносимості НМГ здійснити перехід на оральні антикоагулянти з перевагою ПОАК над АВК;
- При застосуванні ПОАК:
 - продовжувати ПОАК за умови їхньої ефективності та доброї переносимості (Рівень доказовості 2+).

Особливі клінічні ситуації при онкоасоційованій ВТЕ

Ведення рецидивуючої ВТЕ

За даними реєстрів, пацієнти з рецидивом ВТЕ на фоні антикоагулянтної терапії мають високий ризик летальності, що становить 27% протягом трьох місяців [26]. При рецидиві на фоні АВК перехід на НМГ знижує ризик повторних тромбозів.

У пацієнтів, які вже отримують НМГ, результати двох ретроспективних когортних досліджень показали, що підвищення дози на 25% асоціюється із 10% ризиком рецидиву без значного підвищення ризику кровотеч (близько 6%) [27, 28]. Проте дані іншого багатоцентрового ретроспективного дослідження менш однозначні щодо ефективності підвищення дози НМГ [26].

Рекомендація 9. При виникненні повторної тромбоемболії на фоні антикоагулянтної терапії необхідно:

1. верифікувати ВТЕ інструментальними методами, особливо при безсимптомному перебігу;
2. оцінити:

- тип та тяжкість ВТЕ,
- ризик масивної кровотечі,
- адекватність поточної антикоагулянтної терапії,
- комплаєнс пацієнта;

3. прогресування онкологічного процесу.

Рекомендації 10-12. При рецидиві ВТЕ рекомендовано:

- на фоні АВК: перехід на терапевтичні дози НМГ;
- на фоні НМГ: корекція дози до терапевтичної або підвищення на 25% при вже терапевтичній дозі;
- на фоні ПОАК: перехід на терапевтичні дози НМГ.

Рекомендація 13. Не рекомендовано встановлення кава-фільтрів при рецидивуючій ВТЕ через високий ризик кровотеч, за винятком ЛЕ (Рівень доказовості 2-).

Катетер-асоційована ВТЕ

За даними когортних та обсерваційних досліджень, частота симптомного катетер-асоційованого тромбозу в онкологічних пацієнтів становить 3-5%, досягаючи 30% при врахуванні безсимптомних випадків [31]. Ризик рецидиву ВТЕ зберігається доти, доки катетер залишається *in situ*. Проспективні дослідження продемонстрували ефективність антикоагуляції АВК або НМГ з ризиком рецидиву менше 5% [32, 33].

Рекомендації 14-17. Тактика ведення:

1. тривалість антикоагулянтної терапії:
 - мінімум три місяці незалежно від наявності катетера,
 - пролонгація понад три місяці при активному онкологічному процесі;
2. вибір антикоагулянта: НМГ, АВК або ПОАК;
3. збереження катетера можливе при:
 - правильному розташуванні дистального кінця,
 - необхідності для лікування,
 - відсутності катетер-асоційованої інфекції (Рівень доказовості 2+).

Безсимптомна легенева емболія

Ретроспективні когортні дослідження свідчать, що ризик рецидиву безсимптомної ЛЕ на фоні лікування практично ідентичний ризику при симптомній емболії [35]. Близько 50% випадків «безсимптомної» емболії супроводжувались неспецифічними симптомами [36].

Рекомендація 18. Лікування безсимптомної ЛЕ проводиться згідно з тими ж принципами, що й симптомної, відповідно до рівня оклюзії ЛЕ (Рівень доказовості 2+).

Тромбоцитопенія

Хоча ризик гепарин-індукованої тромбоцитопенії при застосуванні НМГ дуже низький, розвиток тромбоцитопенії нерідко спостерігається у пацієнтів з пухлинами (особливо при лейкемії чи лімфомі) або на фоні хіміотерапії. Важливо оцінювати ризик рецидиву ВТЕ та ризик кровотеч. Ризик рецидиву найвищий у перший місяць лікування, особливо при ЛЕ. Ризик кровотеч залежить від ступеня тромбоцитопенії, наявності метастазів у головний мозок та застосування інших антитромботичних препаратів [38, 39].

Рекомендація 19. Корекція антикоагулянтної терапії:

1. перший місяць після ВТЕ:
 - тромбоцити >50 × 10⁹/л: без змін,
 - тромбоцити 30-50 × 10⁹/л: зниження дози НМГ на 25%,
 - тромбоцити <30 × 10⁹/л: трансфузія тромбоцитів + профілактичні дози НМГ;
2. після першого місяця:
 - тромбоцити 50-100 × 10⁹/л: без змін,
 - тромбоцити 30-50 × 10⁹/л: зниження дози НМГ на 50%,
 - тромбоцити <30 × 10⁹/л: профілактичні дози НМГ ± трансфузія тромбоцитів (Рівень доказовості 2+).

Реферативний огляд Mahé I., Meyer G., Girard P. et al. (2023) French guidelines for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism – 2023 update. *Respir Med Res.* 2023 Nov;84:101056. doi: 10.1016/j.resmer.2023.101056.

Підготувала Оксана Кравчук

Таргетна терапія гострої мієлоїдної лейкемії з мутацією IDH1: від молекулярних механізмів до клінічної практики

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) залишається однією з найскладніших онкогематологічних патологій, що становить приблизно 11% від усіх онкогематологічних захворювань. Серед усього спектра гематологічних захворювань лікування ГМЛ потребує значного досвіду через надзвичайну складність ведення пацієнтів, необхідність інтенсивної супровідної терапії та постійного моніторингу стану хворого. Ця категорія пацієнтів є однією з найбільш проблематичних, їй необхідна особлива увага лікаря та всього медичного персоналу, оскільки навіть незначні зміни в стані хворого можуть мати серйозні наслідки для прогнозу захворювання. В межах науково-практичної конференції «Нові можливості та невирішені питання гематології», що відбулася 3-5 жовтня, голова Асоціації гематологів України, завідувач Центру гематології та трансплантації кісткового мозку КНП КОР «Київський міський клінічний онкологічний центр», кандидат медичних наук Ірина Радомирівна Гартовська представила доповідь «Перспективи лікування IDH1-позитивних ГМЛ».



I.P. Гартовська

Сучасна класифікація та розуміння патогенезу ГМЛ дають змогу виділити декілька основних форм захворювання [1]. Серед усіх випадків ГМЛ 75% становлять первинні лейкози, які виникають *de novo* без попередніх гематологічних порушень. Протягом останніх років спостерігається тенденція до збільшення кількості випадків трансформації мієлодиспластичного синдрому (МДС) у ГМЛ, що може бути пов'язано і з покращенням діагностики, і зі збільшенням тривалості життя пацієнтів із МДС. Особливу увагу привертає група пацієнтів із вторинною ГМЛ, що розвинулася після попереднього лікування онкологічних захворювань хіміопроменевою терапією, частка яких сягає 8% випадків. Лікування цих пацієнтів є особливим терапевтичним викликом через високу ймовірність первинної резистентності до стандартної терапії та несприятливий цитогенетичний профіль [2, 3].

Епідеміологічний аналіз вікового розподілу захворюваності на ГМЛ демонструє чітку закономірність, яка спостерігається в усіх регіонах світу. Лише 4% випадків ГМЛ діагностуються у пацієнтів молодших 20 років, через що це захворювання відносно рідкісне у педіатричній практиці. Натомість після 55 років спостерігається різке зростання захворюваності, причому 60% усіх випадків припадає на вік понад 65 років [4]. Саме ця

вікова категорія створює терапевтичні виклики через наявність виразної коморбідності, що часто унеможливує застосування інтенсивної хіміотерапії (ХТ). Крім того, у пацієнтів старшої вікової групи частіше спостерігається несприятливий молекулярно-генетичний профіль захворювання, що додатково ускладнює вибір оптимальної терапевтичної стратегії.

Революційним проривом у розумінні патогенезу та лікуванні ГМЛ стало впровадження детального молекулярно-генетичного профілювання. Сучасні методи діагностики дають змогу виявляти широкий спектр генетичних порушень, що мають важливе прогностичне значення та визначають вибір терапевтичної тактики. Виявлені мутації зазвичай впливають на два основні напрямки патогенезу захворювання. Перший напрямок пов'язаний із прискоренням проліферації клітин, що призводить до неконтрольованого розмноження бластних клітин у кістковому мозку. Другий включає порушення процесів диференціювання, внаслідок чого блокується нормальне дозрівання клітин та їхня трансформація у функціонально повноцінні нейтрофіли.

Особливо важливим є розуміння динамічної природи генетичних порушень при ГМЛ. Мутаційний статус пацієнта може суттєво змінюватися протягом

перебігу захворювання, особливо при розвитку рецидиву або формуванні резистентності до терапії. Саме тому сучасні протоколи лікування рекомендують проведення повторного молекулярно-генетичного дослідження не лише під час встановлення діагнозу, але й на ключових етапах захворювання. Виявлення нових мутацій або зміна їхнього спектра може потребувати корекції терапевтичної тактики та впровадження альтернативних методів лікування [2, 5, 6].

Серед широкого спектра генетичних порушень при ГМЛ особливу увагу привертає мутація в гені, що кодує ізоцитратдегідрогеназу 1 (*IDH1*), яка виникає приблизно у 8% пацієнтів. Ця мутація має особливе значення, оскільки її наявність надає можливості для застосування таргетної терапії. Донедавна терапевтичні опції для пацієнтів із мутацією *IDH1* були обмежені використанням азациитидину як базової терапії та його комбінаціями з іншими препаратами [7, 8]. Однак **впровадження в клінічну практику івосиденібу*, першого таргетного препарату, спрямованого специфічно на мутацію *IDH1*, відкрило нову еру в лікуванні цієї категорії пацієнтів.**

Сучасний терапевтичний арсенал для пацієнтів із ГМЛ та мутацією *IDH1* включає декілька стратегій лікування. Можливе застосування івосиденібу і в монорежимі,

і в комбінації з азациитидином. Альтернативними опціями є комбінації азациитидину або децитабіну з венетоклаксом, а також використання малих доз цитарабіну в комбінації з венетоклаксом. Вибір конкретної терапевтичної стратегії залежить від багатьох факторів включно із віком пацієнта, наявністю супутньої патології, попереднім лікуванням та загальним станом хворого [9].

Переломним моментом у розумінні ефективності нових терапевтичних підходів стало клінічне дослідження AGILE, яке фокусувалося на оцінці ефективності комбінованої терапії у пацієнтів з мутацією *IDH1* [10]. До дослідження були включені пацієнти, які раніше не отримували гіпометилуючі препарати та венетоклаксом, що дало змогу оцінити ефективність терапії в першій лінії лікування. Дизайн дослідження передбачав розподіл пацієнтів на дві зіставні групи: одна отримувала комбінацію івосиденібу з азациитидином, інша – плацебо з азациитидином, що фактично відповідало монотерапії азациитидином.

Результати дослідження AGILE продемонстрували різку перевагу комбінованої терапії за всіма ключовими показниками ефективності. **Найбільш значущим результатом стало суттєве збільшення медіани загальної виживаності (ЗВ), яка у групі комбінованої терапії досягла**

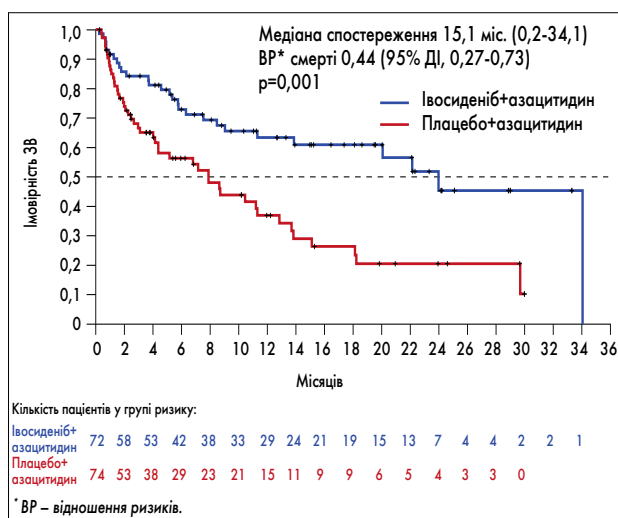


Рис. 1. Показники ЗВ за результатами дослідження AGILE [10]

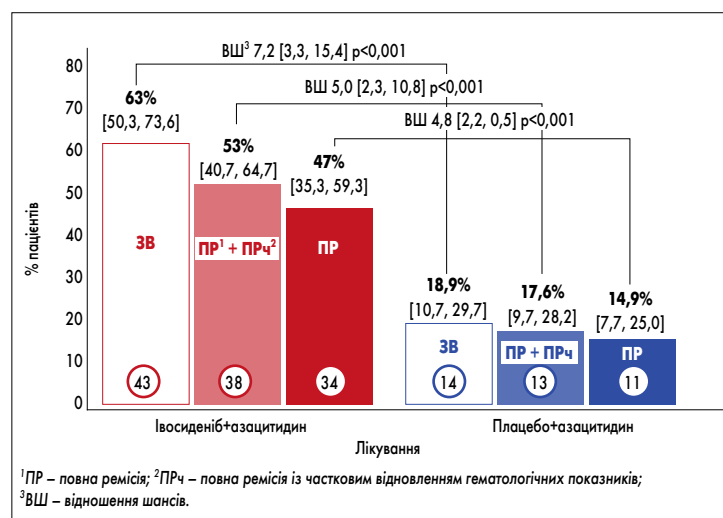


Рис. 2. Показники ремісії за результатами дослідження AGILE [10]

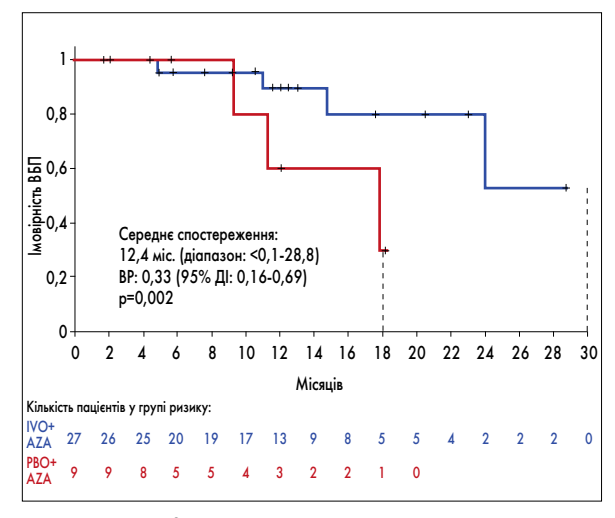


Рис. 3. Показники ВВП за результатами дослідження AGILE [10]

*В Україні івосиденіб зареєстровано під торговою назвою Тібсово. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції тощо – повну інформацію дивіться в чинній інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТІБСОВО (р/п № UA/20476/01/01, наказ МОЗ України від 28.05.2024 р. № 908).

Нутритивна підтримка дорослих пацієнтів із кахексією

Стандарт медичної допомоги

Кахексія, або виснаження жирових запасів організму, втрата загальної і м'язової маси тіла, є поширеним ускладненням важких форм багатьох гострих і хронічних захворювань. Зокрема біля половини всіх пацієнтів із пізніми стадіями раку страждають на кахексію. Подібне виснаження енергетичних та поживних ресурсів організму становить безпосередню загрозу виникнення ускладнень, небезпечних для життя хворої людини. Пропонований стандарт медичної допомоги (СМД) не стосується якоїсь специфічної нозологічної форми, а представляє сучасні рекомендації щодо лікувального харчування пацієнтів дорослого віку з онкологічними захворюваннями.

Загальна частина

Назва діагнозу: Злоякісні новоутворення.

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: Кахексія (R64).

Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам із кахексією

Положення СМД. Призначений для лікарів загальної практики – сімейної медицини, терапевтів, педіатрів, онкологів, хірургів-онкологів, анестезіологів, хіміотерапевтів, онкогематологів, гастроентерологів, нефрологів, лікарів-дієтологів, дієтологів, середнього медичного персоналу для організації надання медичної допомоги і покращення результатів лікування хворих завдяки оптимізації комплексної терапії та лікувального харчування.

Обґрунтування. Терапевтичні інтервенції кахексії включають коригування лікування основного захворювання, що сприятиме засвоєнню і метаболізму нутрієнтів для кращого забезпечення енергією, поживними речовинами та анаболічними стимулами, а також комплексну підтримку щодо усунення дисфункцій, пов'язаних з емоційними і соціальними аспектами харчування. Нутритивні та метаболічні втручання варіюються від консультування з метою оптимізації дієти до фармакологічних засобів, ентерально-го (ЕХ) і парентерального харчування (ПХ).

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

- 1) Наявні затверджені на рівні закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення своєчасної діагностики і лікування пацієнтів із кахексією.
- 2) Наявний розроблений та задокументований індивідуальний план обстеження, лікування та спостереження, узгоджений із пацієнтом, членами сім'ї/особами, які здійснюють догляд.
- 3) Пацієнтів і, за згодою, членів сім'ї/осіб, що здійснюють догляд, забезпечують дохідливою інформацією щодо стану пацієнта з кахексією.

Бажані

- 4) У ЗОЗ, де надають медичну допомогу хворим із кахексією, розміщують та поширюють інформаційні матеріали стосовно проявів патологічного стану, профілактики його виникнення і прогресування; за запитом пацієнтів та членів сім'ї/осіб, які здійснюють догляд, надають посилання на надійні джерела для отримання додаткової інформації.

Розділ II. Діагностика

Положення СМД. Пацієнти з важкими формами захворювань, які зумовлюють високий ризик мальнутриції та кахексії, мають підлягати скринінгу мальнутриції відповідно до універсального інструмента скринінгу мальнутриції (УІСМ) або іншого аналогічного інструмента.

Втрата понад 5% ваги за попередні шість місяців та наявність трьох із таких ознак, як втома, анорексія, зменшення м'язової сили та м'язової маси, а також системних ознак запалення визначають високу ймовірність наявності кахексії.

Згідно з визначеним ступенем ризику погіршення нутритивного статусу визначається періодичність його оцінки (табл. 1).

Обґрунтування. Зниження маси тіла з одночасним виснаженням жирових запасів і м'язової маси часто розвивається у пацієнтів із важкими формами хронічних захворювань та на пізніх стадіях онкологічних захворювань. Погіршення забезпечення нутрієнтами, розлади метаболічних процесів, які призводять до системного запалення й активації катаболізму внаслідок низки патофізіологічних механізмів, можуть призвести до втрати ваги на фоні одночасного впливу комплексу факторів включно із обмеженнями або повним припиненням споживання їжі, зниженням фізичної активності та виключенням пов'язаних з нею анаболічних ефектів.

Кахексія може розвиватися поступово, тому виділяють її ранні фази без помітної втрати маси тіла та прогресуючі стадії із вираженими ознаками мальнутриції.

Найбільш поширеними проявами розладів травлення у пацієнтів із кахексією є анорексія та раннє насичення, нудота, здуття живота, спотворення смаку, ксеростомія, дисфагія і закреп. Крім того, можуть виникати інші вторинні симптоми – прояви недостатнього харчування, такі як задишка, сильна втома тощо.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

- 1) Для виявлення кахексії або ризику кахексії в усіх пацієнтів, які лікуються амбулаторно, госпіталізовані до ЗОЗ, перебувають у будинках догляду, проводять оцінку ризику порушень нутритивного статусу за методологією та із застосуванням інструментів (табл. 1-3).

Кроки	Кількість балів
Крок 1. Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м²	
>30	0
>20	0
18,5-20	1
<20	1
Крок 2. Ненависна втрата ваги у відсотках упродовж 3-6 місяців	
<5%	0
5-10%	1
>10%	2
Крок 3. Активність та важкість основного захворювання	
Якщо прояви гострої хвороби або важкість хронічного захворювання призвели до припинення харчування тривалістю >5 днів	2
Крок 4. Сума балів (крок 1+2+3) та план ведення пацієнта	
Низький ризик – рутинне ведення	0
Середній ризик – активне спостереження	1
Високий ризик – невідкладний план лікування	2
Крок 5. Диференційоване ведення пацієнтів	
Низький ризик. Повторний скринінг:	
• ЗОЗ – щотижня	0
• будинки догляду – щомісяця	
• вдома – щороку	
• для окремих популяцій – >75 років	
Середній ризик. Спостереження:	
• оцінка дієти за три дні	1
• за адекватності – повторний скринінг	
• ЗОЗ – щотижня	
• будинки догляду – щомісяця	
• вдома – кожні 2-3 місяці	2
• за неадекватності – модифікація дієти, моніторинг	
Високий ризик. Лікування:	
• направлення до дієтолога	2
• визначення цілей, надходження нутрієнтів	
• моніторинг + коригування	
• ЗОЗ – щотижня	
• будинки догляду – щомісяця	-
• вдома – кожні 2-3 місяці	
Всі категорії ризику	
Лікування основного захворювання, консультація щодо змін харчування, реєстрація ознак мальнутриції, потреби у спеціальних дієтах	
Ожиріння:	
наявність ожиріння фіксується у медичній документації. Поліпшення контролю основного захворювання	

Фенотип		Етіологія		
Втрата ваги	Зниження ІМТ	Втрата м'язової маси	Зменшення споживання їжі або засвоєння нутрієнтів	Запальний стан
>5% протягом останніх шести місяців; >10% за строк понад шість місяців	<20 кг/м ² для віку <70 років; або <22 кг/м ² для віку >70 років	Зменшення, підтверджене валідованим методом оцінки складу тіла (біоімпеданс, КТ ² , МРТ ³)	≤50% ЕП ¹ >1 тижня, або будь-яке зменшення >2 тижнів, або будь-яка хронічна патологія ШКТ ⁴ , що погіршує абсорбцію	Гостре захворювання/травма або хронічне захворювання ЕП
Діагноз мальнутриції підтверджується за наявності одного критерію фенотипу та одного етіологічного критерію				
¹ ЕП – енергетичні потреби.				
² КТ – комп'ютерна томографія.				
³ МРТ – магнітно-резонансна томографія.				
⁴ ШКТ – шлунково-кишковий тракт.				

Стадія	Втрата ваги (%)	Зменшення ІМТ (кг/м ²)	Втрата м'язової маси
Стадія 1/помірна мальнутриція (потрібний один критерій, що відповідає цій стадії)	5-10% протягом останніх шести місяців або 10-20% за строк понад шість місяців	<20 – <70 років <22 – ≥70 років	Легкий – помірний дефіцит відповідно до валідованого методу дослідження
Стадія 2/важка мальнутриція (потрібний один критерій, що відповідає цій стадії)	>10% протягом останніх шести місяців або >20% за строк понад шість місяців	<18,5 – <70 років <20 – ≥70 років	Важкий дефіцит відповідно до валідованого методу дослідження

- 2) З метою виявлення ранніх стадій порушення нутритивного статусу проводиться регулярна оцінка споживання їжі, зміни ваги та ІМТ, починаючи від встановлення діагнозу захворювань, які супроводжуються високим ризиком мальнутриції та кахексії (див. рис. 1).

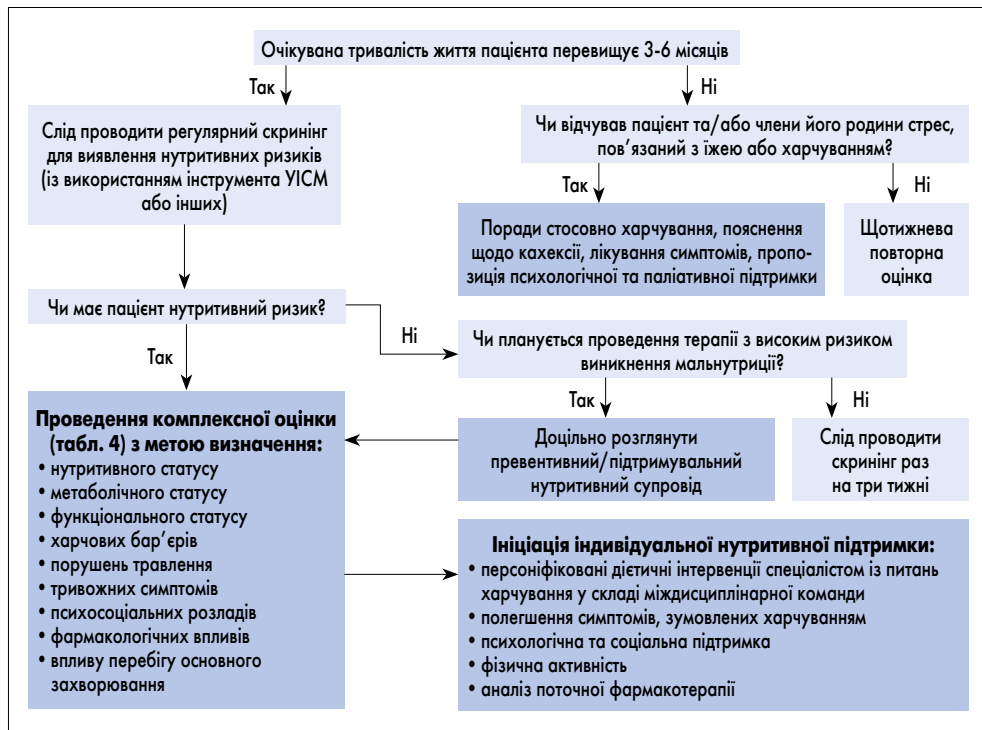


Рис. 1. Скринінг, діагностична оцінка, індивідуальні нутритивні інтервенції та моніторинг ефективності

3) Якщо пацієнти мають ознаки мальнутриції та кахексії або у разі високого ризику цих станів, їм проводять скринінг на наявність дисфагії та її лікування, а також заохочують і навчають підтримувати функцію ковтання під час ЕХ.

4) Для пацієнтів із патологічними результатами скринінгу порушення нутритивного статусу застосовується алгоритм моніторингу і планування дієтичних інтервенцій (рис. 1).

5) Діагноз мальнутриції, оцінка її важкості базуються на визначенні критеріїв, наведених у табл. 2-3. Наявність саркопенії підтверджується вираженою втратою м'язової маси та функціональної рухової спроможності – сила рукогискання, вставання зі стільця, хода, підйом по сходах. Ризик кахексії збільшується за наявності активного системного запалення.

Розділ III. Лікування

Положення СМД. Ведення пацієнтів із кахексією передбачає індивідуальний комплексний мультидисциплінарний підхід на основі своєчасного виявлення об'єктивних ознак недостатності харчування (мальнутриції) з метою невідкладного запровадження інтервенцій, спрямованих на стабілізацію метаболічних процесів та сприяння відновленню нутритивного статусу.

Доцільність модифікації дієти, збільшення споживання харчових продуктів із метою поліпшення забезпечення пацієнта енергією і поживними речовинами має бути визначена ще до появи ознак мальнутриції.

Загальноприйнятною є практика нутритивної підтримки із включенням консультації дієтолога, лікаря-дієтолога або іншого фахівця із профільною освітою та досвідом щодо харчування. Рекомендації мають включати інтервенції для кращого контролю симптомів, заохочення до споживання високобілкової і висококалорійної їжі та напоїв, які добре засвоюються.

Обґрунтування. Клінічні прояви, показники об'єктивних, лабораторних та інструментальних тестів у пацієнтів із кахексією динамічно змінюються протягом траєкторії захворювання; зміни компенсаторних можливостей організму і характеру метаболізму, а також погіршення фізичної працездатності є важливими терапевтичними мішенями для пацієнтів, що проходять лікування раку та інших хронічних захворювань, перебіг яких відбувається на фоні мальнутриції, водночас вони втрачають свою важливість ближче до кінця життя.

Проте виснажливі симптоми необхідно лікувати та полегшувати, наскільки це можливо, протягом життя кожного пацієнта із залученням членів сім'ї та осіб, які здійснюють догляд.

Вихідна оцінка нутритивного статусу, розроблення індивідуальних комплексних і послідовних дієтичних інтервенцій, моніторинг їхнього дотримання та інтервенцій є провідною стратегією ведення пацієнтів із мальнутрицією (табл. 4 та рис. 2).

Споживання їжі може бути порушено внаслідок впливу багатьох факторів та вторинних симптомів, що впливають на харчування, деякі з яких можуть ефективно лікуватися. Якщо після пом'якшення цих факторів споживання їжі залишається недостатнім, слід розпочати нутритивні втручання.

Порівняно із поліпшенням забезпечення енергією та поживними речовинами за допомогою нутритивних втручань, модулювання метаболічних порушень є більш складним процесом. Розвиток інсулінорезистентності та анаболічної резистентності погіршує підтримку м'язової маси всього тіла. Отже, втручання для зменшення катаболізму і збільшення анаболічних шляхів метаболізму включають забезпечення достатньої кількості енергії та білків; тренування м'язів; фармакологічні засоби для підвищення апетиту, зменшення системного запалення і стимулювання росту м'язів; психосоціальні взаємодії для полегшення дистресу.

Нутритивну підтримку та фізіотерапію можна запропонувати індивідуально з ретельним моніторингом індивідуальних цілей і якості життя. Впродовж останніх тижнів життя дуже важливо полегшити страждання, пов'язані з харчуванням, а також із втратою маси тіла. Необхідно розглянути підходи, які полегшують страждання, пов'язані з наближенням смерті, та співчутливе спілкування з пацієнтом і його родиною.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Кожному пацієнтові з кахексією слід запропонувати інтервенції з метою або покращення, або полегшення наслідків кахексії.

Таблиця 4. Параметри комплексної оцінки кахексії та рекомендовані інструменти для досліджень

Категорія	Параметр	Рекомендовані інструменти
Нутритивний статус	Маса тіла	ІМТ
	Втрата маси тіла	% від здорової, звичайної маси тіла
Метаболічний статус	Споживання їжі	% від звичайної кількості ккал/кг/добу, г/кг/добу
	Споживання енергії та білка ²	Харчовий щоденник або 24-годинне відтворення і програмний аналіз
	Мікронутрієнти або дефіцит макронутрієнтів ³	Дослідження біологічних рідин
	Композиція тіла ⁴	Антропометрія БІМ ¹ , КТ або ПРАМ ²
Функціональний статус	Системне запалення	Модифікована прогностична оцінка Глазо
	Витрати енергії ⁵	Непряма калориметрія
Харчові бар'єри	ЗС ³	ECOG ⁴ /WHO ⁵ index
	Фізична активність	ADL ⁶
Порушення травлення	Залежність	Northwick Park Dependency Score
	Сила рукогискання ⁷	Динамометр
Симптоми тривоги	Швидкість ходи ⁸	Тест швидкості ходи на дистанції 4 м
	Симптоми впливу харчування	PG-SGA ⁷ контрольний список впливу харчування
Психологічна і соціальна тривога	Жування, смак, ковтання, перистальтика кишечника, закрепи, діарея, стеноз, порушення всмоктування	Діагностична співбесіда, візуальні дослідження, функціональні тести, візуальні аналогові шкали
	Оцінка симптомів і фактори ризику (пізнання, емоції, депресія)	ESAS ⁸
Побічні реакції від дії ліків	Психосоціальна оцінка	FAACT ⁹ EORTC ¹⁰ QLQ-CAX24 ¹¹
	Можливий негативний вплив на апетит, ШКТ, центральну нервову систему, втома	Фармакологічне консультування
Перебіг основного захворювання	Ступінь і активність онкологічного або іншого захворювання	Перебіг основного захворювання

¹Якщо доступно то доречно, залежно від наявних ресурсів і здатності пацієнта.

²БІМ – біологічна імпедансометрія; ³ПРАМ – подвійна рентгенівська абсорбціометрія; ⁴ЗС – загальний стан; ⁵ECOG – Східна об'єднана онкологічна група; ⁶WHO – Всесвітня організація охорони здоров'я; ⁷ADL – повсякденна діяльність; ⁸PG-SGA – суб'єктивна глобальна оцінка пацієнта; ⁹ESAS – Едмонтонська система оцінки симптомів; ¹⁰FAACT – функціональна оцінка лікування анорексії/кахексії; ¹¹EORTC – Європейська організація з дослідження та лікування раку; ¹²QLQ-CAX24 – опитувальник якості життя, характерний для кахексії.

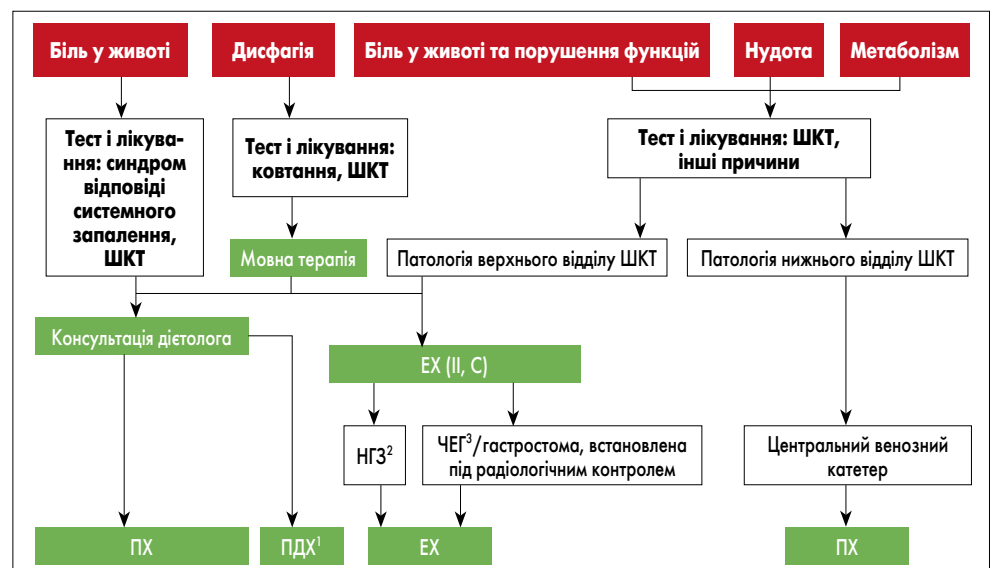


Рис. 2. Вибір варіантів нутритивних інтервенцій

Червоний колір: мішені для інтервенцій; зелений: нутритивні інтервенції; білий: інші аспекти ведення.

¹ПДХ – пероральне додаткове харчування; ²НГЗ – годування через назогастральний зонд; ³ЧЕГ – черезшкірна ендоскопічна гастростома.

2) Лікування кахексії потребує мультимодального підходу, спрямованого на полегшення симптомів, що впливають на споживання їжі, забезпечення адекватного споживання енергії, надходження та засвоєння поживних речовин, мінімізацію катаболічних змін, підтримку тренування м'язів і надання психологічної та соціальної допомоги.

3) Під час протипухлинного або іншого лікування і пацієнтам із очікуваною тривалістю життя більше 3-6 місяців рекомендоване втручання не лише для протидії погіршенню ресурсів організму та метаболізму, а й для полегшення виснажливих симптомів.

4) Якщо очікувана виживаність становить менше 3-6 тижнів, рекомендовано зосередитись на втручаннях проти кахексії, спрямованих на полегшення виснажливих симптомів, таких як спрага, нудота, блювання та дисфагія, а також психологічного та екзистенційного страждання пацієнта і членів його родини (рис. 2).

5) Якщо важко ухвалити рішення щодо відповідної стратегії втручання проти кахексії, можна розглянути попереднє втручання впродовж обмеженого періоду, щоб оцінити ймовірність покращення.

6) Нутритивна підтримка пацієнтів, які можуть споживати їжу, має ґрунтуватися на консультаціях щодо дієти, рекомендаціях щодо вибору високоенергетичних продуктів із високим вмістом білка, збагачення їжі (наприклад, завдяки додаванню жиру/олії, білкового порошку) та використання ПДХ.

7) Якщо цього недостатньо, слід запропонувати годування через зонд (ЕХ), за умови, що нижня частина ШКТ функціонує, в іншому разі ПХ є методом вибору. Окремі способи годування можна комбінувати для досягнення оптимального ефекту. Варіанти нутритивних інтервенцій наведені на рис. 2.

8) Пацієнтів із кахексією внаслідок значного обмеження харчування або повного голодування, в яких ІМТ становить 14,0-15,0 кг/м² і нижче, доцільно госпіталізувати. У таких випадках нутритивний супровід рекомендовано починати із ПХ сумішами, які містять всі макро- та мікронутрієнти, протягом достатнього періоду часу для стабілізації гемодинамічних та метаболічних показників із поступовим переходом на оральне харчування або ЕХ.

Продовження на стор. 26.

Нутритивна підтримка дорослих пацієнтів із кахексією

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 24.

9) Якщо очікувана виживаність пацієнта становить менше кількох місяців, перевагу надають нутритивним інтервенціям із низьким ризиком/обтяженням для пацієнта (наприклад, консультування та ПДХ).

10) Якщо це безпечно, пероральний шлях має бути першим вибором нутритивної підтримки. Ентеральне зондове годування може застосовуватися у разі дисфагії, якщо функція тонкої кишки збережена.

11) ПХ слід розглянути, якщо пероральне харчування і годування через зонд не переносяться або залишаються недостатніми.

12) Нутритивні інтервенції мають бути спрямовані на задоволення потреб у енергії та поживних речовинах. Їх варто супроводжувати тренуванням м'язів і терапевтичними втручаннями для нормалізації метаболічного стану (зменшення системного запалення, полегшення дистресу).

13) Надходження поживних речовин та енергії слід забезпечити на рівні не менше 25-30 ккал/кг маси тіла/день, включаючи принаймні 1,2 г білка/кг маси тіла/день. У хворих із кахексією рекомендоване співвідношення макронутрієнтів, в яких жир становить половину небілкових калорій.

Бажані

14) Можливе призначення кортикостероїдів для підвищення апетиту впродовж короткого терміну (до двох-трьох тижнів). Стимулювальний вплив на апетит зазвичай зникає при їхньому тривалому застосуванні.

15) Прогестини можна використовувати для підвищення апетиту та маси тіла, але не для збільшення м'язової маси, якості життя чи фізичної витривалості у пацієнтів із раковою кахексією. Необхідно враховувати ризик серйозних побічних ефектів включно із тромбоемболічними ускладненнями.

16) Існують помірні докази, які свідчать про можливість застосування оланзапіну для лікування апетиту та нудоти у пацієнтів із прогресуючим раком.

17) Пацієнтам із кахексією, які отримують хіміотерапію, променеви або хіміопроменеви терапію, можна запропонувати ПДХ з омега-3 поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК) та протеїнами для збільшення маси тіла, зменшення втрати його м'язової маси та покращення якості життя.

18) Якщо пероральне харчування було суворо обмежене або відсутнє впродовж тривалого періоду, вдаються до повільного збільшення (перорального, ентерального чи парентерального) харчування впродовж декількох днів і вживання додаткових запобіжних заходів для профілактики синдрому відновленого годування (СВГ). Рекомендоване проведення скринінгу СВГ (табл. 5), його профілактика і лікування (табл. 6).

19) Помірні фізичні вправи під керівництвом професійних експертів є безпечними для пацієнтів із кахексією і рекомендовані для підтримки та збільшення м'язової маси.

20) Також два-три рази на тиждень пацієнтам із кахексією потрібно виконувати помірне аеробне (на витривалість) тренування. Призначення вправ має здійснювати фізіотерапевт або лікар, належно підготовлений професіонал. Слід дотримуватись структурованого підходу, що включає режими (аеробіка, опір, гнучкість), частоту, інтенсивність і тривалість, а також визначений час для повторної оцінки.

Розділ IV. Подальше спостереження за пацієнтами

Положення СМД. Пацієнти із групи середнього чи високого нутритивного ризику мають проходити регулярну оцінку нутритивного статусу (табл. 1) для ранньої діагностики його порушення та виникнення мальнутриції (табл. 2-3). Пацієнти з ризиком неоптимального харчування мають отримати рекомендації щодо харчування та фізичної активності.

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

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

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

2) Для пацієнтів із кахексією, які зазнали хірургічного втручання, рекомендована належна нутритивна підтримка не лише під час госпіталізації, а й після виписки зі стаціонару.

Індикатори якості медичної допомоги

Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря клінічного маршруту пацієнта (КМП).

Цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів у регіоні. Якість надання медичної допомоги пацієнтам, його відповідність вимогам КМП, відповідність КМП чинним СМД цей індикатор висвітлювати не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Лікарі первинної медичної допомоги; лікарі-онкологи, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам, подають дані до структурних підрозділів із питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Таблиця 5. Скринінг для визначення ризику СВГ

Критерії для ідентифікації дорослих пацієнтів	Помірний ризик: необхідна присутність двох критеріїв	Значний ризик: необхідна присутність одного критерію
ІМТ Втрата ваги Споживання калорій	16-18,5 кг/м ² 5% протягом одного місяця Відсутність або мінімальне вживання протягом 5-6 днів Або <75% від потреби в енергії >7 днів протягом гострої хвороби або травми Або <75% від потреби в енергії >1 міс.	<16 кг/м ² 7,5% за 3 міс.; >10%/6 міс. Відсутність або мінімальне вживання протягом >7 днів Або <50% від потреби в енергії >5 днів протягом гострої хвороби або травми Або <50% від потреби в енергії >1 міс.
Патологічні рівні калію, фосфору чи магнію до відновлення годування	Мінімально знижений рівень або нормальний нещодавній рівень, які потребували незначної або однодозової саплементачії	Мінімально/значно знижений рівень або нормальний нещодавній рівень, які потребували значної або багатодозової саплементачії
Втрата підшкірного жиру Втрата м'язової маси	Ознаки мінімальної втрати Ознаки мінімальної або помірної втрати	Ознаки значної втрати Ознаки значної втрати
Супутні хвороби з високим ризиком	Неважка хвороба	Важка хвороба

Таблиця 6. Профілактика та лікування СВГ у дорослих пацієнтів із високим ризиком

Напрямок нутритивної підтримки	Рекомендації
Відновлення надходження калорій (енергії)	<ul style="list-style-type: none"> Розпочинається зі 100-150 г декстрази або 10-20 ккал/кг протягом перших 24 год; збільшується на 33% від цільового показника кожні один-два дні. Це включає ентеральну та парентеральну глюкозу Для пацієнтів від помірному до високого ризику СВГ, які мають низькі рівні електролітів, відтермінування збільшення калорійності є доцільним, доки не проведена саплементачія електролітами та/або не досягнута нормалізація їхнього рівня Відновлення харчування або збільшення калорійності слід відкласти у пацієнтів із критично низькими рівнями фосфору, калію та магнію, доки ці рівні не будуть нормалізовані Необхідно враховувати калорії розчинів декстрази для внутрішньовенного введення та ліків, які вводяться разом із розчином декстрази, у зазначених вище межах калорійності та/або розпочинати з обережністю інфузію для пацієнтів із помірним або значним ризиком СВГ. Якщо пацієнт отримував значні за обсягом інфузії розчинів декстрази протягом декількох днів разом із фармакологічними засобами, не мав симптомів та відхилень рівня електролітів від нормальних показників, то харчування може бути відновлене у більших кількостях, ніж описано вище
Обмеження рідини Обмеження натрію Обмеження білка	<ul style="list-style-type: none"> Не рекомендоване
Електроліти	<ul style="list-style-type: none"> Перевірте сироватковий рівень калію, магнію та фосфору перед відновленням харчування Моніторинг рівня цих електролітів кожні 12 год протягом перших трьох днів у пацієнтів із значним ризиком. Може з'явитись потреба у частішому моніторингу відповідно до клінічної ситуації Відновіть нормальний рівень електролітів згідно із стандартами надання медичної допомоги Неможливо сформулювати рекомендації щодо профілактичного введення електролітів, якщо вихідні показники перед відновленням годування були нормальні Якщо після відновлення харчування рівень електролітів важко коригувати або він стрімко падає, слід зменшити на 50% кількість/калорійність розчину декстрази і підвищувати її кожні 1-2 дні на 33% від цільового показника з урахуванням клінічної ситуації. Тактика може бути змінена на основі рішення відповідального лікаря відповідно до клінічної ситуації, нутритивна підтримка може бути відкладена, якщо рівень електролітів небезпечно низький або демонструє стрімку динаміку падіння
Тіамін та мультивітаміни	<ul style="list-style-type: none"> Необхідно ввести 100 мг тіаміну всім пацієнтам із ризиком перед початком відновлення харчування або перед початком введення декстрази внутрішньовенно Слід давати тіамін у дозі 100 мг/добу протягом 5-7 днів або довше у пацієнтів, які тривалий час голодували, хворим на хронічний алкоголізм або за інших причин високого ризику дефіциту та/або за наявності ознак дефіциту тіаміну Визначення рівня тіаміну не має практичної користі Мультивітамінний препарат додається до парентерального харчування, якщо немає протипоказань. Для пацієнтів, що отримують пероральне/ентеральне харчування, додається пероральний/ентеральний комплекс вітамінів один раз на день протягом 10 днів або більше
Моніторинг та довготривала підтримка	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендовано визначення життєво важливих показників кожні 4 год протягом перших 24 год після відновлення годування у пацієнтів із ризиком СВГ Кардіореспіраторний моніторинг рекомендовано нестабільним пацієнтам або пацієнтам із значними дефіцитами електролітів відповідно до стандартів надання допомоги Щоденне зважування із контролем надходження та витрат енергії Щоденне оцінювання коротко- та довгострокових цілей щодо харчування протягом перших кількох днів до появи ознак стабілізації стану пацієнта (наприклад, відсутність потреби в додатковому введенні електролітів протягом двох днів із подальшим веденням відповідно до стандартів надання допомоги)

Затверджено Наказом МОЗ України 17 вересня 2024 р. № 1601
Дата оновлення стандартів – 2029 р.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску
Медичної газети «Здоров'я України».
Повний текст за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/smd_1601_17092024_dod.pdf

КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»

РЕЙТИНГ ★★★★★



ЗАМОВИТИ КНИГУ
HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK





Метастатичний
кологектальний рак*



Метастатичний
рак шлунка*



Більше часу

для важливих моментів

Матеріал для спеціалістів сфери охорони здоров'я.
Призначений для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики

Фото з фотобанка, Гіпотетичний пацієнт

Референтна коротка інформація з безпеки лікарського засобу ЛАНСУРФ®

СКЛАД: Лансурф 15 мг/6,14 мг: 1 таблетка містить 15 мг трифлуридину та 6,14 мг типірацилу (у вигляді 7,065 мг типірацилу гідрохлориду).

Лансурф 20 мг/8,19 мг: 1 таблетка містить 20 мг трифлуридину та 8,19 мг типірацилу (у вигляді 9,420 мг типірацилу гідрохлориду).

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА: Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину; трифлуридин, комбінації. Код АТХ L01B C59.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: До складу Лансурфу входить антинеопластичний тимідиновий аналог нуклеозиду трифлуридин та інгібітор тимідинфосфорилази (TPase) – типірацилу гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5 (масове співвідношення 1:0,471). Після проникнення в раковій клітині трифлуридин фосфорилується тимідинкіназою, потім метаболізується в клітинах у субстрат дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та вбудовується безпосередньо в ДНК, таким чином порушує функцію ДНК та запобігає проліферації клітин. Проте після перорального застосування трифлуридин швидко розпадається під дією тимідинфосфорилази та швидко метаболізується. Через це до складу препарату було включено інгібітор тимідинфосфорилази, типірацилу гідрохлорид.

ПОКАЗАННЯ: Кологектальний рак. Лансурф показаний у комбінації з бевацизумабом для лікування дорослих пацієнтів з метастатичним кологектальним раком, які попередньо отримували два режими протипухлинної терапії, включаючи хіміотерапію на основі фторпіримідину, оксалиплатину та іринотекану, анти-VEGF та/або анти-EGFR засоби. Лансурф показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів із метастатичним кологектальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксалиплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів.

Рак шлунка. Лансурф показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів з метастатичним раком шлунка, в тому числі пацієнтів з аденокарциномою гастроєзофагеального переходу, які попередньо пройшли щонайменше два режими системної терапії, при прогресуванні захворювання.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

ВЗАЄМОДІЯ: Слід бути обережними при застосуванні лікарських засобів, які взаємодіють із транспортерами нуклеозидів CNT1, ENT1 та ENT2, інгібіторами транспортерів OCT2 та MATE1, субстратами тимідинкінази людини, наприклад, зидовудин, гормональними контрацептивами.

ОСОБИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ: **Пригнічення функції кісткового мозку:** Лансурф спричиняє підвищення частоти виникнення мієлосупресії, у тому числі анемії, нейтропенії, лейкопенії та тромбоцитопенії. Повний аналіз крові слід проводити до початку лікування та у разі необхідності з метою контролю токсичності, але не рідше ніж перед початком кожного курсу лікування. Не слід розпочинати лікування, якщо абсолютне число нейтрофілів становить < 1,5 x 10⁹ /л, кількість тромбоцитів - < 75 x 10⁹ /л або якщо після проведення попередніх курсів лікування у пацієнта зберігається негематологічна клінічно значуща токсичність 3 або 4 ступеня тяжкості. Слід вести ретельний нагляд за станом пацієнта та вживати відповідних заходів згідно з клінічними показаннями, таких як застосування антимікробних лікарських засобів та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ). Токсичний вплив на шлунково-кишковий тракт: Слід вести ретельний нагляд за пацієнтами, у яких розвинулась нудота, блювання, діарея та інші токсичні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, і вживати, згідно з клінічними показаннями, відповідних протиблювотних, протидіарейних та інших засобів, таких як відновлення водно-електролітного балансу в організмі. У разі необхідності слід змінити дозування. Порушення функції нирок. Застосовувати препарат пацієнтам з нирковою недостатністю в термінальній стадії (з кліренсом креатиніну [CrCl] < 15 мл/хв. або необхідністю проведення діалізу) не рекомендується, оскільки Лансурф не досліджувався у цій категорії пацієнтів. Загальна частота виникнення побічних реакцій є подібною у підгруп пацієнтів з нормальною функцією нирок (CrCl ≥ 90 мл/хв.), з порушенням функції нирок легкого (CrCl 60-89 мл/хв.) або помірного ступеня тяжкості (CrCl 30-59 мл/хв.). Проте частота виникнення серйозних побічних реакцій, реакцій тяжкого ступеня та реакцій, які призвели до зміни дозування, має тенденцію до підвищення при збільшенні ступеня тяжкості порушення функції нирок. Крім того, концентрація трифлуридину та типірацилу гідрохлориду в крові пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня була більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок або з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості. Пацієнти з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (CrCl 15-29 мл/хв) та скоригованою початковою дозою 20 мг/м² двічі на добу мали профіль безпеки, що відповідає профілю безпеки Лансурфу у пацієнтів із нормальною функцією нирок або з порушенням функції нирок легкого ступеня. Їхня чутливість до трифлуридину була подібною до такої у пацієнтів з нормальною функцією нирок, а їхня чутливість до типірацилу гідрохлориду була підвищеною порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, з порушеннями функції нирок легкого та помірного ступенів. При застосуванні Лансурфу необхідно уважно слідкувати за станом пацієнтів з порушенням функції нирок; слід частіше контролювати стан пацієнтів з порушенням функції нирок помірного та тяжкого ступеня щодо наявності гематологічних токсичних реакцій. Порушення функції печінки: Не рекомендується застосовувати у пацієнтів з порушенням функції печінки помірного або тяжкого ступеня. Протеїнурія: Рекомендується виконувати аналізи сечі за допомогою тест-смужки щодо виявлення протеїнурії як до початку, так і протягом періоду лікування. Непереносимість лактози: Лансурф містить лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, загальною недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат. ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ЛАМАННЯ ГРУДЮ: Лансурф не слід

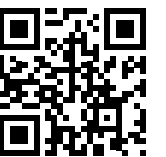
застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування Лансурфом. Під час лікування препаратом Лансурф годування груддю слід припинити. Контрацепція для жінок та чоловіків*: Жінки та чоловіки повинні використовувати високоефективні засоби контрацепції під час лікування Лансурфом і упродовж 6 місяців після закінчення лікування. Жінкам, які застосовують гормональні контрацептиви, необхідно додатково користуватися бар'єрними засобами контрацепції. Фертильність*: Перед початком застосування Лансурфу пацієнтам, які планують вагітність, слід порадити звернутися за консультацією до репродуктолога та провести кріоконсервацію яйцеклітини або сперми. ЗДАТНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЙ ПРИ КЕРУВАННІ АВТОТРАНСПОРТОМ АБО ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ*: Під час лікування можуть виникнути втома, запаморочення або нездужання.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Лансурф повинен призначати лікар з досвідом проведення протипухлинної терапії. Лансурф призначений для перорального застосування. Таблетки слід приймати протягом 1 години після закінчення ранкового чи вечірнього прийому їжі, запиваючи склянкою води. Рекомендована початкова доза препарату Лансурф для перорального застосування для дорослих пацієнтів становить 35 мг/м² двічі на добу у дні з 1-го по 5-ий і з 8-го по 12-ий кожного 28-денного курсу, доки відзначається користь від лікування або до виникнення неприйнятної токсичності. Доза препарату визначається з урахуванням площі поверхні тіла (ППТ). Доза препарату не повинна перевищувати 80 мг/дозу. Якщо прийом препарату було пропущено або затримано, пацієнту не слід компенсувати пропущені дози. З огляду на індивідуальну переносимість та профіль безпеки препарату, може виникнути необхідність у корекції дози. Дозволяється виконувати не більше 3 знижень дози до мінімальної дози 20 мг/м² двічі на добу. Для пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня рекомендована початкова доза становить 20 мг/м² двічі на добу. Дозування слід знизити до мінімальної дози 15 мг/м² двічі на добу з урахуванням індивідуальної безпеки та переносимості. Не дозволяється підвищувати дозу препарату після її зниження. При застосуванні Лансурфу в комбінації з бевацизумабом для лікування метастатичного кологектального раку, доза бевацизумабу становить 5 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні. ПЕРЕДОЗУВАННЯ*. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ*: Дуже часто: Нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, зниження апетиту, діарея, нудота, блювання, втома, стоматит. Часто: Інфекція нижніх дихальних шляхів, інфекція, фебрильна нейтропенія, лімфопенія, гіпосльомуїнемія, дисгезія, запоморочення, головний біль, артеріальна гіпертензія, задишка, біль в абдомінальній ділянці, запор, виразки в ротовій порожнині, ураження ротової порожнини, гіпербілірубінемія, висипання, артралгія, міалгія, алопеція, свербіж, сухість шкіри, протеїнурія, прієксія, набряк, запалення слизової оболонки, нездужання, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, зниження маси тіла. Нечасто: Інфекція жовчних шляхів, грип, інфекція сечовивідних шляхів, гінгівіт, оперізуючий лишай, кандидозна інфекція, бактеріальна інфекція, нейтропенічний сепсис, інфекція верхніх дихальних шляхів, кон'юнктивіт, онкологічний біль, панцитопенія, моноцитопенія, еритропенія, лейкоцитоз, моноцитоз, зневоднення, гіпергікемія, гіперкаліємія, гіпокаліємія, гіпосфосфатемія, гіпонатріємія, гіпокальціємія, тривого, безсоння, периферична нейропатія, нейротоксичність, парестезія, летаргія, вертиго, стенокардія, аритмія, прискорене серцебиття, артеріальна гіпотензія, припливи крові (почервоніння шкіри), легенева емболія, дисфонія, носова кровотеча, ринорея кашель, шлунково-кишкова кровотеча, кишкова непрохідність, коліт, гастрит, порушення випорожнення шлунка, здуття живота, запалення анального отвору, диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, глосит, ураження зубів, потяг до блювання, метеоризм, гепатотоксичність, синдром долонно-підшовної еритродизестезії кропив'янка, акне, гіпергідроз, ураження нігтів, біль у кістках, м'язова слабкість, м'язові спазми, біль у кінцівках, ниркова недостатність, порушення сечовипускання, гематурія, порушення менструального циклу, загальне погіршення стану здоров'я, біль, відчуття зміни температури тіла, дискомфорт у кінцівках, підвищення рівня креатиніну в крові, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення, підвищення рівня сечовини крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення рівня С-реактивного білка, зменшення величини гематокриту. Рідко: Інфекційний ентерит, грибок ураження шкіри стоп, септичний шок, гранулоцитопенія, подагра, гіпонатріємія, відчуття печіння, дизестезія, гіперестезія, гіпоестезія, непритомність, катракта, сухість очей, нечіткість зору, диплопія, зниження гостроти зору, відчуття дискомфорту у вухах, емболія, біль у носоглотці, плевральний випіт, асцит, гострий панкреатит, часткова кишкова непрохідність, запах із рота, буквальний попіл, геморагічний ентероколіт, кровоточивість ясен, езофагіт, періодонтит, прокталгія, рефлюксний гастрит, розширення жовчних проток, еритема, реакція фоточутливості, ексфолюція шкіри, набряк суглобів, неінфекційний цистит, лейкоцитурія, ксероз, збільшення активованого часткового тромбопластинового часу, подовження QT інтервалу на ЕКГ, зниження рівня загального білка. Досвід післяреєстраційного застосування препарату у пацієнтів: повідомлялося про випадки виникнення інтерстиціальної легеневої хвороби.

УПАКОВКА: По 10 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги та алюмінієвої плівки із ламінованим вологопоглиначем (кальцію оксид); по 2 або 6 блістерів у коробці з картону пакувального. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ*: За рецептом. ВИРОБНИК*: Лабораторії Серв'є Індустрі/ Les Laboratoires Servier Industrie. Серв'є (Ірландія) Індастрік Лтд/Servier (Ireland) Industries Ltd.

*Детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лансурф® 15мг/6,14 мг, Лансурф® 20мг/8,19 мг. Р/п №UA/16712/01/01-02. Затверджено Наказ МОЗ України від 10.02.2023 № 271. Зміни внесено Наказ МОЗ України № 214 від 08.02.2024.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я



Лансурф® ліцензований для компанії Servier компанією Taiho, розроблений спільно на глобальному рівні і маркується компаніями на їх відповідних територіях

Імпортер: ТОВ «Серв'є Україна»: 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41, Тел. (044) 490-34-41 www.servier.ua, Copyright © 2023, ТОВ «Серв'є Україна». Всі права захищені.

LSF-C1-2 (2023-2025, 2 years)-47

