



Читайте на сторінці **6**



**Порівняльна ефективність
періопераційної хіміотерапії
FLOT та XELOX
у пацієнтів із резектабельним
раком шлунка.
Рандомізоване контрольоване
дослідження PECORINO**

Читайте на сторінці **8**



**Вересень – місяць обізнаності
про дитячий рак:
підтримка через
втрату волосся**

Читайте на сторінці **18**



Нестероїдні протизапальні препарати як складник мультимодального підходу до лікування болю у пацієнтів із раком

Читайте на сторінці **3**

 **МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ**

Читайте на сторінці **22**

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
*Загальний наклад із 10.05.2022

Хімієтерапія

Лінпарза
олапариб



таблетки 150 мг

БУДЬ НА КРОК ПОПЕРЕДУ
ЗАВДЯКИ СУТТЄВИМ ПЕРЕВАГАМ
В ЗАГАЛЬНІЙ ВИЖИВАНOSTІ VS ПЛАЦЕБО

**Перший і єдиний PARP-інгібітор,
схвалений для пацієнтів з раннім
HER2-негативним раком грудної залози
із гермінальними мутаціями генів BRCA^{1,2}**

Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена **BRCA 1/2**, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію

На 42% зниження ризику інвазивного рецидиву або смерті у порівнянні з плацебо

BP=0,58; (99,5% ДІ: 0,41–0,82; P<0,001)³

На 32% зниження ризику смерті у порівнянні з плацебо
Статистично значуще покращення загальної виживаності

BP=0,68; (98,5% ДІ: 0,47–0,97; P=0,009)⁴

BP – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал; PAMP – полі (АДФ-рибози) полімераза; BRCA – ген «сприйнятливості до раку грудної залози», (Breast Cancer). * У пацієнтів із раннім HER2-негативним раком грудної залози з гермінальними мутаціями генів BRCA. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗ (LYNPARZ), затверджена Наказом МОЗ України №7259 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ України № 1828 від 31.10.2024. Реєстраційні посвідчення UA14774/02.1 та UA17447/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025. 2. MOA Україна. Департамент фармацевтичної діяльності. Державний експертний центр МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.dzr.cio.gov.ua/dzsr/listof/allshlts?opendocument>. Останнє звернення 12.06.2025 року. 3. Tutt ANJ et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 384 (25): 2394-2405. 4. CE Geyer Jr et other. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022; 33(12):1250-1268.

кількість інформації щодо медичного застосування препаратів АТХ (опаларіс). Склад: діюча речовина: опаларіс, 1 таблетка, акрила піктова оболонка, містить 100 мг або 150 мг опаларісу. Фармакологічна група: антипаразитарні засоби. Інші антипаразитарні засоби. Опаларіс, Код ATX L01XD03. **Фармакологічні властивості.** Опаларіс – це потужний інгібітор ферменту полі(ADP-рибоза)-полімераза людини (PARP-1, PARP-2 / PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбинації з традиційними лікарськими засобами хімотерапії. **Показання.** Рак чечкиків. **Ліпнара показана як монотерапія для:** підтримуючого лікування дорослих пацієнтів з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної Федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальним та/або соматичним), в яких досягнуто відповідей (повна або часткова) після завершення першої лінії хімотерапії із застосуванням препарату платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнтів з чутливими до препарату платини рецидивуючим епітеліальним раком чечкиків, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хімотерапію із застосуванням препарату платини. **Ліпнара у комбинації з безвазомузамом показана для:** підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної Федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнуто відповідей (повна або часткова) після завершення першої лінії хімотерапії із застосуванням препарату платини. **Противпоказання.** Рак молочної залози. **Ліпнара показана як монотерапія чи у комбинації з ендокринною терапією для:** ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим сумним ризиком і раніше отримували неoad'юванту чи ад'ювантну хімотерапію; засобі монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводиться лікування антрациклінами і таксанамі у складі (неоад'ювантною терапією або терапією метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнт не підходив для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення ім попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Рак передміжуров'язової залози.** Ліпнара показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміжуров'язової залози та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінального та/або соматичного), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату, та поєднання з абіратероном і преднізоном або преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із mCRPC, який клінічно не показав проведення хімотерапії. **Аденкарцинома піщаної залози.** Ліпнара показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із метастатичним аденкарциномою піщаної залози, в яких відбулося прогресування після застосування препарату стероїдів. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Гудування грудю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дієвись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, що найчастіше спостерігаються в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Ліпнара (>10%), були втоми, запора, анемія, біль у животі, зниження апетиту, головний біль, кашель, дисгевзія, задихація, нирепролепа, замороженість, дисплексія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Коли Ліпнара застосовується у комбинації з безвазомузамом, профіль безпеки, який було узгоджено з профілем безпеки кожного з зазначених препаратів при їх використанні як монотерапії. **Способ застосування і дози.** Дієвись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза лікарського засобу Ліпнара при монотерапії або у комбинації з безвазомузамом – 300 мг (два таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній дозі від 600 мг. Для змінення дози можна приймати таблетки по 100 мг. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Ліпнара як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбинації з препаратами супресирувальними протигликовими лікарськими засобами. Дієвись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальної інформації про призначення препаратів слід звернутися до повної інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Інформація для лікарів.** Ліпнара показана тільки для лікування на семіналях, конкорвендах, символізах із медичної тратити, а також для розміщення у спеціалізованих аптеках, позначених для медичних установ і лікарів.

Ця інформація не є лікарською рекомендацією. Вона надається лише для ознайомлення з основними аспектами використання продукту. Не використовуйте цей продукт без консультації з лікарем. Термін придатності: 36 місяців. Дата виготовлення: 07/2023. УВАГА! Цей документ є власністю компанії. Будь-яке копіювання, розповсюдження або використання цього документа без письмового дозволу компанії суворо заборонено. © 2023. Всі права захищені. Версія 1.0. Документ № 001/2023. Створено 30.11.2025.

Інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича буде відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів: Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконадзор) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azstrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Залиште, що стосується медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azstrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «залишити медичну інформацію»).

Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Ліппарза, затверджену Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України № 1828 від 31.10.2024. ЛІППАРЗА — торговельна марка, власність компанії АстраЗенка. © AstraZenca 2025.

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

UJA-6833 Approved June 2025



Тематичний номер

Симптоматичне лікування різних видів болю¹⁻³

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА та ЕФЕКТИВНА знеболювальна дія¹⁻¹⁰



Інформація про рецептурні лікарські засоби для медичних і фармацевтичних працівників.

Перед застосуванням, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E17.

Скорочена інструкція для медичного застосування ДЕКСАЛГІН® (DEXALGIN®)

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену 25 мг. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або до іншого НПЗЗ; спричинення подібними речовинами або іншими НПЗЗ нападів бронхіальної астми, бронхоспазму, гострого риніту, розвитку поліпів у носі, кропив'янки або ангіоневротичного набряку; фотоалергічні або фототоксичні реакції на кетопрофен або фібрати; кровотеча або перфорація у травному тракті в анамнезі або в активній фазі, пов'язані із застосуванням НПЗЗ; активна фаза або рецидивуючий перебіг виразкової хвороби; хронічна диспепсія; підвищена кровоточивість; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; тяжка серцева недостатність; помірне або тяжке порушення функції нирок; тяжке порушення функції печінки; порушення згортання крові; тяжка дегідратація; III триместр вагітності та період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Найменша ефективна доза повинна застосовуватись протягом найменшого часу, необхідного для усунення симптомів. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг кожні 4–6 годин або 25 мг кожні 8 годин. Добова доза - не більше 75 мг. Не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Таблетки приймати, запиваючи достатньою кількістю рідини, не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Часто: Нудота та/або блювання, біль у животі, діарея, диспепсія. Безпека та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Скорочена інструкція для медичного застосування ДЕКСАЛГІН® САШЕ (DEXALGIN® SACHET)

Склад: 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену 25 мг. **Показання.** Короткочасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або до іншого НПЗЗ; спричинення подібними речовинами або іншими НПЗЗ нападів бронхіальної астми, бронхоспазму, гострого риніту, розвитку поліпів у носі, кропив'янки або ангіоневротичного набряку; фотоалергічні або фототоксичні реакції на кетопрофен або фібрати; кровотеча або перфорація у травному тракті в анамнезі, пов'язані із застосуванням НПЗЗ або виразковою хворобою; хронічна диспепсія; підвищена кровоточивість; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; тяжка серцева недостатність; помірне або тяжке порушення функції нирок; тяжке порушення функції печінки; порушення згортання крові; тяжка дегідратація; III триместр вагітності та період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Найменша ефективна доза повинна застосовуватись протягом найменшого часу, необхідного для усунення симптомів. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза - не більше 75 мг. Розчинити вміст 1 пакета у склянці води, добре перемішати та приймати відразу. **Побічні реакції.** Часто: Нудота та/або блювання, біль у животі, діарея, диспепсія. Безпека та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Скорочена інструкція для медичного застосування ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ (DEXALGIN® INJECT)

Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій/інфузій містить декскетопрофену 25 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або до іншого НПЗЗ; спричинення подібними речовинами або іншими НПЗЗ нападів бронхіальної астми, бронхоспазму, гострого риніту, розвитку поліпів у носі, кропив'янки або ангіоневротичного набряку; фотоалергічні або фототоксичні реакції на кетопрофен або фібрати; шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані із терапією НПЗЗ; пептична виразка або кровотеча в активній фазі; хронічна диспепсія; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; тяжка серцева недостатність; порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня; тяжке порушення функції печінки; порушення згортання крові; виражена дегідратація; III триместр вагітності та період годування груддю; нейроаксіальне (інтратекальне або епідуральне) введення. **Спосіб застосування та дози.** Вміст однієї ампули (2 мл) повільно вводити глибоко у м'язи. Для внутрішньовенної інфузії вміст ампули 2 мл розвести у 30–100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, глюкози або Рінгера-лактату. Інфузію проводити повільно протягом 10–30 хвилин. При необхідності вміст однієї ампули (2 мл) вводити внутрішньовенно повільно протягом не менше 15 секунд. **Побічні реакції.** Часто: Нудота, блювання, біль у місці ін'єкції, реакції у місці ін'єкції, у т.ч. запалення, гематома, кровотеча. Безпека та ефективність застосування дітям віком до 18 років не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН®, РП No UA/9258/01/01, дата останнього перегляду 03.03.2023. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН® САШЕ, РП No UA/9258/02/01, дата останнього перегляду 03.03.2023. ³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ, РП No UA/3764/01/01, дата останнього перегляду 18.10.2023. ⁴ Sanchez-Carpene J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139–152. ⁵ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245–262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247–256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001, 118:147–151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511–513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1–8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47–52.



Нестероїдні протизапальні препарати як складник мультимодального підходу до лікування болю у пацієнтів із раком

Оновлені рекомендації NCCN 2025

Біль є одним із найчастіших симптомів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, що значно впливає на якість життя. Рекомендації Національної онкологічної мережі (NCCN) 2025 р. включають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) як важливий складник мультимодального підходу до лікування болю, асоційованого з раком. У цій статті проаналізовано специфічні рекомендації щодо застосування НПЗП у контексті онкологічної практики згідно з офіційними настановами NCCN.

Біль — один із найпоширеніших симптомів, пов'язаних із раком. Міжнародна асоціація із вивчення болю (IASP) визначає його як неприємне сенсорне й емоційне переживання, пов'язане із фактичним чи потенційним ушкодженням тканин, або як схоже на таке переживання [1]. Вкрай важливо розуміти природу цього симптому для вибору адекватної терапевтичної стратегії. Біль характеризується як гострий і хронічний, причому кожен тип має свої особливості та підходи до лікування.

Гострий раковий біль з'являється раптово, він часто пов'язаний із діагностичними процедурами, лікуванням раку або швидким ростом пухлини. Може бути інтенсивним і зазвичай зникає протягом трьох місяців після лікування [2]. Натомість IASP визначає хронічний біль, асоційований із раком, як хронічний, спричинений первинним раком, метастазами (хронічний раковий біль) або його лікуванням (хронічний біль після лікування раку) [3].



Хронічний раковий біль є стійким або рецидивуючим і триває довше трьох місяців.

Епідеміологічні дані демонструють масштаб проблеми больового синдрому в онкології. Згідно з результатами метааналізу, про біль повідомляли 59% пацієнтів, які отримують лікування раку, 64% пацієнтів із прогресуючим захворюванням та 33% пацієнтів після лікування [4]. Ці цифри засвідчують необхідність системного підходу до оцінювання і лікування болю на всіх етапах онкологічного процесу.

Крім того, біль є одним із симптомів, яких пацієнти найбільше бояться. Неповільний біль позбавляє комфорту і значно впливає на їхню діяльність, мотивацію, взаємодію з родиною та друзями, а також загальну якість життя [5]. Згідно з результатами останніх досліджень в онкології, якість життя і виживаність пов'язані з раннім та ефективним паліативним лікуванням включно з лікуванням болю [6–11]. Це свідчить про важливість інтегрованого підходу до больової терапії із самого початку діагностичного процесу.



Незважаючи на те що покращується розуміння та лікування болю, асоційованого з раком, його недолікування залишається проблемою у значній частини пацієнтів. Вона може посилюватися через неправильне застосування рекомендацій проти використання опіоїдів для пацієнтів із раком в умовах епідемії опіоїдів у Сполучених Штатах [12–15]. Такий контекст робить особливо актуальним пошук альтернативних підходів до лікування болю включно із використанням НПЗП.

Сучасна концепція лікування болю базується на досягненні оптимальних результатів за п'ятьма параметрами, які часто називають «п'ять А» (до «чотирьох А», які запропонували S.D. Passik та H.J. Weinreb [16], згодом додали афект):

- анальгезія — оптимізувати полегшення болю;
- активності — оптимізувати повсякденну діяльність включно з психосоціальним функціонуванням;
- побічні ефекти (adverse effects) — мінімізувати несприятливі події;
- аберантна поведінка — моніторинг поведінки, пов'язаної з неправильним використанням препаратів;
- афект — зв'язок між болем і настроєм.

Історично найбільш широко застосовувався алгоритм лікування болю, асоційованого з раком, розроблений ВООЗ [20, 21]. Згідно з ним, пацієнти з болем

починають із парацетамолу або НПЗП. Якщо цього недостатньо, слід призначити слабкий опіоїд, такий як кодеїн, а згодом сильний опіоїд, такий як морфін. На всіх цих ступенях анальгетик можна використовувати з ад'ювантними та/або нефармакологічними методами лікування або без них [22, 23]. Хоча цей трирівневий алгоритм слугував відмінним навчальним інструментом, лікування болю, асоційованого з раком, є значно складнішим.

Патофізіологічне обґрунтування та показання до застосування НПЗП

Для розуміння ролі НПЗП у лікуванні онкологічного болю необхідно спочатку проаналізувати патофізіологічні механізми, що лежать в основі різних типів болю при раку. Згідно з рекомендаціями NCCN 2025, розрізняють три основні типи болю, кожен з яких має свої особливості та потребує специфічного терапевтичного підходу [1].

Ноцицептивний біль виникає внаслідок ушкодження соматичних і вісцеральних структур з активацією ноцицепторів, які наявні в шкірі, внутрішніх органах, м'язах та сполучній тканині. Саме цей тип болю найкраще відповідає на терапію НПЗП завдяки їхнім протизапальним властивостям. Розрізняють соматичний і вісцеральний підтипи [24] ноцицептивного болю, що має важливе значення для вибору оптимальної терапевтичної стратегії.

Соматичний ноцицептивний біль — гострий, локалізований, пульсуючий, давлючий, часто виникає після хірургічних процедур або через кісткові метастази. У таких випадках НПЗП можуть бути особливо ефективними завдяки здатності пригнічувати синтез простагландинів у місці запалення. Натомість вісцеральний ноцицептивний біль — більш дифузний, ниючий, спазматичний, вторинний до компресії, інфільтрації або розтягнення абдомінальних чи торакальних внутрішніх органів.

Нейропатичний біль виникає внаслідок ушкодження периферичної або центральної нервової системи. Він може бути пекучим, гострим або пронизливим. Хоча вважають, що НПЗП менш ефективні при нейропатичному болю, вони можуть відігравати допоміжну роль у комплексній терапії.

Ноципластичний біль є результатом зміненої ноцицепції за відсутності чітких доказів фактичного або потенційного ушкодження тканин, що спричиняє активацію периферичних ноцицепторів [1].

Базуючись на цьому розумінні патофізіології, рекомендації NCCN 2025 позиціонують НПЗП як важливий складник терапевтичного підходу до лікування болю, асоційованого з раком. Особливо чітко це проявляється в алгоритмах лікування для різних категорій пацієнтів. Для пацієнтів із легким болем, які не отримували опіоїдів раніше, спочатку рекомендовано розглянути неопіоїдні й ад'ювантні препарати, якщо вони не протипоказані через побічні ефекти, потенційні лікарські взаємодії або супутні захворювання [4].



Цей підхід відображає сучасну тенденцію до обережнішого та виваженішого використання опіоїдної терапії. НПЗП можуть використовуватися як основні анальгетики, особливо для ноцицептивного болю, або для посилення ефекту опіоїдних чи неопіоїдних анальгетиків [36]. Така комбінована терапія дає змогу досягти кращого контролю болю при одночасному зменшенні ризику побічних ефектів, пов'язаних із високими дозами будь-якого окремого препарату.

Алгоритм лікування NCCN також передбачає специфічні рекомендації для пацієнтів із різною інтенсивністю болю. Для пацієнтів із помірним або тяжким болем слід застосовувати неопіоїдні препарати й ад'ювантну терапію разом із опіоїдами короткої дії за потреби. Цей підхід засвідчує важливість НПЗП як базової терапії, що може ефективно доповнювати опіоїдну. Якщо біль постійний, слід розглянути регулярне призначення анальгетиків, що може включати і НПЗП, й інші неопіоїдні засоби. Водночас важливо передбачити і лікувати побічні ефекти анальгетиків включно з опіоїдіндукованим закрепом.

Під час вибору найбільш відповідного анальгетичного режиму клініцисти повинні враховувати декілька факторів: діагностику болю пацієнта, супутні захворювання, потенційні лікарські взаємодії, очікувану траєкторію болю, безпечність препарату, його доступність, вартість або фінансову токсичність. Всі ці аспекти важливі для ухвалення рішення про включення НПЗП до терапевтичного режиму. Крім того, додавання ад'ювантних анальгетиків для лікування специфічних больових синдромів слід розглядати для всіх груп пацієнтів, що може включати комбінацію НПЗП з іншими класами препаратів.

Інтегративні підходи і безпека застосування

Сучасна концепція лікування болю, асоційованого з раком, передбачає комплексний підхід, що поєднує різноманітні терапевтичні модальності. Рекомендації NCCN 2025 наголошують на важливості комплексних втручань як самостійно, так і в поєднанні з фармакологічними за потреби. У контексті використання НПЗП це дає змогу оптимізувати терапевтичний ефект за мінімізації ризиків.

Інтегративні втручання особливо важливі у вразливих популяціях, де стандартні фармакологічні втручання мають меншу переносимість або користь для пацієнта. У таких випадках НПЗП можуть відігравати роль основної фармакологічної терапії із додаванням нефармакологічних методів лікування болю.

Класифікація анальгетиків згідно з рекомендаціями NCCN чітко позиціонує НПЗП у структурі терапевтичних підходів. Неопіоїдні анальгетики включають парацетамол і НПЗП, що засвідчує їхню фундаментальну роль у лікуванні болю, асоційованого з раком. Оптимальне використання нефармакологічних інтегративних втручань та мультидисциплінарного догляду може слугувати цінним доповненням до фармакологічних втручань включно із НПЗП-терапією. З огляду на багатогранну природу болю, асоційованого з раком, для забезпечення адекватної анальгезії слід розглядати додаткові втручання для специфічних синдромів такого болю і консультації спеціалістів.

Висновки

Як засвідчує аналіз рекомендацій NCCN 2025, НПЗП посідають важливе місце в лікуванні болю, асоційованого з раком. Документ наголошує на їхній ролі як альтернативи опіоїдам для пацієнтів із легким болем та невіддільної частини мультимодального підходу до лікування болю різної інтенсивності.

Swarm R.A., Youngwerth J.M., Agne J.L. et al. (2025) Adult Cancer Pain, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw;23(7): e250032. doi:10.6004/jncn.2025.0032

Підготував Максим Голуб



Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хімієтерапія»

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, керівник наукової школи кафедри управління охороною здоров'я 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, член президії 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, член президії 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, член президії НАМН України, директор ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова»
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
Н.В. Пасечникова, 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, член-кореспондент НАМН України, 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, член президії НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології 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, почесний 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. Хімієтерапія»

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, 04215.
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 розповсюдженняpodpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «ГАЛЬВЕС ТРЕЙД»
Вул. Ломоносова, буд. 8, м. Київ, 03040.
Підписано до друку жовтень 2025 р.
Замовлення № 1401125.
Закладний 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» містять інформацію рекламного характеру про медичні вироби та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які випускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою ② призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданій 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, а також за їхню відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

ПОДІЯ

Нобелівська премія 2025 р.:
науковці відкрили гальма імунної системи

Цьогорічна Нобелівська премія з фізіології або медицини стала тріумфом для імунології. Її отримала Мері Бранкоу, Фред Рамсделл та Шимон Сакагучі за відкриття механізмів периферичної імунної толерантності, що пояснили, як імунна система вчиться не атакувати власні тканини.

Дослідження науковців заклали основу сучасного розуміння аутоімунних хвороб – від цукрового діабету першого типу до розсіяного склерозу – і відкрили нові шляхи до лікування таких патологій.

Ще у 1980-х рр. було відомо, що в тимусі відбувається елімінація, тобто загибель Т-лімфоцитів, які помилково розпізнають власні клітини як чужорідні. Але це не пояснювало, чому більшість людей не хворіють на аутоімунні розлади, навіть якщо частина «помилкових» клітин потрапляє у кровообіг. Саме цю загадку розгадав японський імунолог Шимон Сакагучі.

Він відкрив існування особливого типу Т-клітин, що мають білок CD25 і здатні пригнічувати агресивні імунні реакції. Ці клітини отримали назву регуляторних Т-клітин (Tregs) і стали відомі як гальма імунної системи. Професор Адріан Лістон із Кембриджського університету пояснює: «Саме завдяки сильним гальмам ми можемо мати потужні та швидкі імунні реакції – так само як автомобіль може рухатися швидше, якщо має надійні гальма».

На початку 2000-х відкриття Сакагучі розвинула Мері Бранкоу та Фред Рамсделл. Вони досліджували мишей із важким аутоімунним захворюванням – синдромом scurfy – і виявили, що причиною є мутація в гені FoxP3, розташованому на Х-хромосомі. Незабаром подібні мутації знайшли в дітей із рідкісним, але тяжким аутоімунним синдромом IPEX (імунодисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, зчеплена з Х-хромосою).

Подальші експерименти Сакагучі довели, що саме FoxP3 контролює розвиток регуляторних Т-клітин, визначаючи їхню здатність підтримувати толерантність до власних тканин. Без цього гену гальма зникають й імунна система починає знищувати організм зсередини.

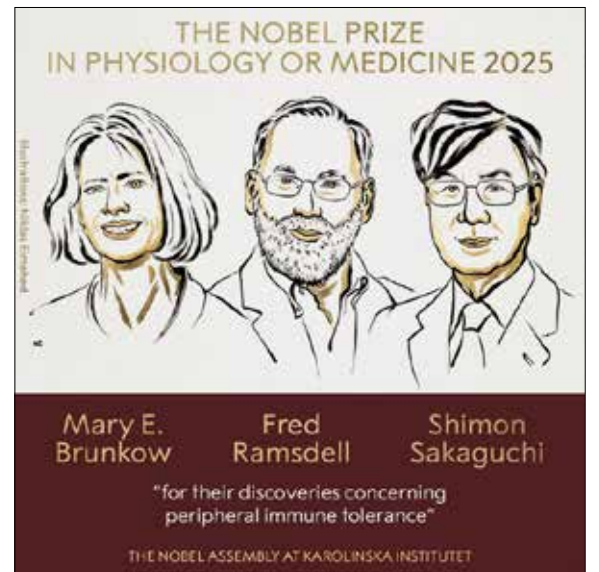
Відкриття Tregs стало справжнім зрушенням у клінічній імунології. Сьогодні тривають численні клінічні дослідження, які вивчають, як можна керувати кількістю або активністю цих клітин. Для лікування аутоімунних захворювань або запобігання відторгненню трансплантата розробляються методики збільшення кількості Tregs. Водночас у боротьбі з пухлинними захворюваннями, навпаки, шукають способи тимчасового пригнічення клітин, адже пухлинні клітини часто використовують ці клітинні гальма, щоб уникнути знищення імунною системою.

Професорка Марі Варен-Херленіус із Каролінського інституту зазначає: «Ми вже бачимо, як клінічні випробування з використанням регуляторних Т-клітин надають нові можливості в лікуванні аутоімунних патологій і трансплантології. Водночас ми вчимося використовувати зворотну стратегію для онкології – послаблювати ці гальма, щоб імунітет міг атакувати пухлини».

Сучасна терапія багатьох хвороб базується на маніпуляції з імунною системою, і саме завдяки відкриттю механізму дії регуляторних Т-клітин стало можливим створення нової галузі – імунотерапії. Як зазначає професор Денні Альтман з Імперського коледжу Лондона, значна частина прогресу в імунології за останні 30 років пов'язана саме з описом, вивченням і характеристикою Tregs у різних аспектах здоров'я і хвороби.

Попри досягнуте, потенціал цього відкриття ще значний. На думку професора Адріана Гейдея з Королівського коледжу Лондона, ми ще не навчилися повністю використовувати можливості регуляторних Т-клітин у клініці, але цей момент неминуче настане. Нобелівська премія 2025 р. нагадує, що найважливіші відкриття в медицині часто народжуються з фундаментальних запитань – у цьому разі, чому імунна система не знищує власний організм. Відповідь на нього дала не лише ключ до розуміння толерантності, а й нову надію для мільйонів пацієнтів у всьому світі.

Джерело: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2025/press-release/>



З М І С Т

ГЕМАТОЛОГІЯ

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги22-31

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Гостра мієлоїдна лейкемія: новини ЕНА 2025 та можливості таргетної терапії

С.В. Клименко, М.В. Адиров.32-33

ОНКОЛОГІЯ

Нестероїдні протизапальні препарати

як складник мультимодального підходу до лікування болю у пацієнтів із раком Оновлені рекомендації NCCN 20253

Інновації клінічної онкології

та сучасні тренди у діагностиці й лікуванні раку За матеріалами Львівського онкологічного форуму – 2025 О.М. Сулаєва, С.П. Шевня, А.В. Хмель6-7

Порівняльна ефективність

періопераційної хіміотерапії FLOT та XELOX у пацієнтів із резектабельним раком шлунка Рандомізоване контрольоване дослідження PECORINO О. Добржанський, В. Копецький, Ю. Кондрацький та ін.8-10

IDH-мутації як терапевтична мішень у нейроонкології:

від прогностичних біомаркерів до таргетної терапії За матеріалами VIII з'їзду Української асоціації нейрохірургів Ф. Шухт12-13

Акситиніб: сучасні докази

та виклики доступності в Україні О.Е. Стаховський.16-17

Моноterapia трифлуридином/типірацилом (Лансурф®)

як опція вибору для лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком І.В. Вельма, Г.В. Козак, Л.П. Постоленко19-21

Сезонні варіації захворюваності

на рак та прогнози 34

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Вересень – місяць обізнаності

про дитячий рак: підтримка через втрату волосся М. Новосільська. 18

ПОДІЯ



ASTRO 2025: найновіші досягнення променевої онкології від UCLA Health

За традицією, на щорічному конгресі Американського товариства радіаційної онкології (ASTRO) відбуваються презентації найновіших досягнень у сфері променевої терапії та діагностики раку. На цьогорічній зустрічі у Сан-Франциско команда науковців Університету Каліфорнії в Лос-Анджелесі (UCLA Health Jonsson Comprehensive Cancer Center) представила низку досліджень, що охоплюють не лише інноваційні терапевтичні підходи, а й нові методи візуалізації та освітні програми для пацієнтів. У центрі уваги опинилися результати кількох клінічних випробувань, що здатні змінити стандарти лікування пухлин простати, легень, голови та шиї і покращити якість життя пацієнтів.

Доктор Амар Кішан представив проміжні результати дослідження LUNAR, що вивчає доцільність застосування 177Lu-PSMA (радіоактивно міченого ліганда простатоспецифічного мембранного антигену) перед аблятивною променевою терапією у чоловіків із рецидивним раком простати. Ідея полягає у знищенні мікроскопічних вогнищ до основного курсу терапії, що може підвищити її ефективність та знизити ризик подальших рецидивів.

Доктор Хесус Хуарес Касільяс презентував чотирирічні результати другої фази дослідження SCIMITAR, яке оцінювало стереотаксичну променеву терапію тіла (SBRT) після операції в пацієнтів із ризиком рецидиву раку простати. У 62% чоловіків не виявлено ознак повернення хвороби, а локальні рецидиви були рідкісними. Дані підтверджують, що SBRT може бути ефективною альтернативою традиційним схемам, забезпечуючи коротший курс лікування без втрати результативності.

Професор Даніель Лоу навів результати великого дослідження нового методу томографії – 5DCT. На відміну від 4DCT, що нерідко спотворює зображення в пацієнтів із нерівномірним диханням, 5DCT враховує амплітуду, частоту і напрямок рухів грудної клітки. Завдяки цьому методу у 108 пацієнтів чіткіше визначили розміри та рухливість пухлини, що забезпечило точніше планування терапії. Технологія вже використовується для розроблення автоматизованих методів включно із 5D – конусно-променевою комп'ютерною томографією.

Доктор Тревіс Кортні порівняв два підходи – стандартну МРТ – наведену SBRT і адаптивну з підвищенням дози на домінуючі ділянки пухлини. Хоча другий метод збільшував гострі побічні ефекти, пов'язані із сечовим міхуром та кишечником, за оцінками самих пацієнтів, якість життя суттєво не відрізнялася, що свідчить про потребу в подальшій оптимізації дозових стратегій.

Під час ще одного дослідження вчені дослідили віддалений вплив SBRT на статеву функцію. Через два роки третина чоловіків мала значне погіршення незалежно від того, чи використовувалася КТ- або МРТ – наведена терапія. Додатковими факторами ризику була гормональна терапія, опромінення таза і низька початкова функція, що свідчить про необхідність пошуку більш щадних методик.

Доктор Міріам Лейн представила дані про післяопераційне використання SBRT у пацієнтів із новоутвореннями голови та шиї. Метод продемонстрував гарну переносимість, і хоча половина пацієнтів мала рецидив протягом двох років, SBRT визнано перспективним коротким варіантом лікування для окремих груп хворих.

Доктор Бет Нільсен довела, що рецидиви після променевої терапії пухлини простати частіше виникають унаслідок мутацій у генах BRCA1/2, RAD51B, POLQ. Це пояснює стійкість до лікування та відкриває шлях до персоналізованої терапії включно із застосуванням інгібіторів PARP.

Презентації UCLA на ASTRO 2025 окреслили багатовекторний розвиток променевої онкології: від молекулярної терапії та вдосконаленої візуалізації до зосередженості на якості життя пацієнта. Лікарі разом із дослідниками не полишають експериментів, прагнучи нових відкриттів.

Джерело: <https://www.uclahealth.org/news/release/astro-targeted-radioactive-therapy-recurrent-prostate-cancer>



Інновації клінічної онкології та сучасні тренди у діагностиці й лікуванні раку

За матеріалами Львівського онкологічного форуму – 2025

19 вересня 2025 р. відбувся Львівський онкологічний форум – 2025. Програма цієї науково-практичної конференції за міжнародної участі включала кілька напрямків: розвиток онкологічної служби як запоруки переорієнтації спеціалізованої допомоги, інновації клінічної онкології, сучасні тренди у діагностиці та лікуванні пухлин голови і шиї. У форумі взяли участь лікарі різних спеціальностей – онкологи, онкохірурги, радіологи, фахівці з променевої діагностики та інші. Під час плідних предметних дискусій, обговорення останніх досягнень клінічної онкології та напрямків, які наразі інтенсивно розвиваються, учасники заходу отримали інформацію, що дасть можливість покращити результати лікування онкологічних хворих.

Діагностика HER2/неу методом імуногістохімії: останні новини міжнародних гайдлайнів



У своїй доповіді Оксана Миколаївна Сулаєва, доктор медичних наук, професор, медичний директор медичної лабораторії CSD Lab (Київ), розповіла про діагностику HER2/неу методом імуногістохімії (ІГХ).

Еволюція HER2 як предиктивного біомаркера при раку грудей

HER2 являє собою продукт гену *ERBB2*. Це ген, який кодує рецептор до епідермального фактора росту (epidermal growth factor, EGF). Відомо про чотири таких рецептори, і HER2 – другий тип рецептора, який може взаємодіяти не лише з EGF, але й з іншими лігандами, зокрема з неорегуліном. Важливо, що активація HER2 відбувається виключно за умов димеризації, тобто коли два рецептори поєднуються в пару. Такі пари активують сигнальний каскад. Але через те що HER2 може взаємодіяти не тільки з аналогічним HER2, а ще й, наприклад, рецептором EGFR або HER3 чи HER4, відбувається запуск різних сигнальних шляхів, і це визначає мультиплікацію сигналу через різні сигнальні шляхи з відповідними біологічними ефектами. Останні, зі свого боку, включають насамперед посилення проліферації клітин. Тому кожного разу при гіперекспресії HER2 спостерігають наявність клітин із високим потенціалом щодо клітинного поділу. Крім того, біологічні ефекти включають запуск програми міграції, прозапальну активацію та стимуляцію ангіогенезу. Тому у пухлин, що мають гіперекспресію HER2, більш агресивна біологія, через що вони прогностично, порівняно з HER2-негативними пухлинами, мають більш несприятливий перебіг.

Гіперекспресію HER2 можуть спричиняти різні чинники: активуючі мутації, ампліфікація (тобто збільшення кількості копій) гену *ERBB2*, епігенетичні чинники – без генетичних поломок та змін в кількості копій цього гену, які призводять до гіперекспресії, тобто збільшення кількості цього рецептора на поверхні пухлинних клітин. Водночас при різних видах раку частота варіантів генетичних і епігенетичних порушень різна. Так, при раку грудної залози (РГЗ) домінують варіанти або ампліфікації, або гіперекспресії, без зміни кількості копій гену. Це надзвичайно важливо, тому що саме це, власне, визначає стратегію тестування при різних типах раку. Найпростішим і економічно доцільним способом детекції гіперекспресії є оцінювання саме методом ІГХ. Сьогодні в Україні велика кількість лабораторій застосовує цей метод для оцінювання статусу HER2 точно, коректно і адаптивно до сучасних вимог. В будь-якому разі тестування

слід починати саме із проведення ІГХ, а після цього можна додавати інші опції.

Зазначивши, що HER2 є одним з перших біомаркерів, який ліг в основу персоналізованого лікування, доповідачка навила важливий факт. Ще у 1998 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) затвердило HercepTest для оцінювання експресії HER2 і трастузумаб – таргетний препарат, за допомогою якого можна було блокувати ці рецептори [1]. У 2007 р. вже вийшли перші гайдлайни стандартизованого оцінювання експресії HER2 для усіх лабораторій (принаймні тих, які працюють в США). Однак HER2 і еволюція його оцінювання в медицині стали однією із підвалин персоналізованої онкології. Вибір лікування на основі біомаркерів цілковито змінив парадигму взаємодії між лікарями-онкологами і патологами, що стали не лише спеціалістами, які описують побачене в мікроскопі, а й почали допомагати в ухваленні клінічних рішень. Адже від висновку патолога і його професійності залежить правильність призначуваного лікування.

Оновлені рекомендації ASCO/CAP щодо оцінювання HER2

Діагностичні гайдлайни міцно пов'язані зі змінами парадигм лікування. Так, паралельно спостерігається зміна рекомендацій щодо оцінювання експресії HER2 і, відповідно, впровадження нових лікарських засобів. Як приклад доповідачка навила попередні рекомендації Американського товариства клінічних онкологів/Коледжу клінічних патологів (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists, ASCO/CAP) 2018 р., які показують, що згідно з тодішньою бінарною системою оцінювання експресії HER2 розглядали тільки HER2-позитивні і HER2-негативні пухлини. З 2023 р. зміна парадигм у лікуванні і впровадження нових лікарських засобів призвели до нового типу оцінювання експресії HER2 – так званого HER2-low статусу (низький рівень експресії HER2, який відповідає 1+ або 2+ за відсутності позитивної реакції на FISH/ISH). Нещодавно в гайдлайни було включено HER2-ultralow (ультранизкий) статус – категорію, яка також потрапляє до певної сфери показань щодо призначення відповідної групи лікарських засобів [2]. Йдеться про ADC (antibody-drug conjugates), або кон'югати антитіла – ліки (хіміотерапевтичний засіб, який, власне, є діючою речовиною). Революційні зміни, зафіксовані в клінічних дослідженнях DESTINY-Breast04 та DESTINY-Breast06 [3, 4], призвели до того, що через доведену ефективність трастузумаб дерукстекану у пацієнтів із низьким, а потім і ультранизким статусом експресії HER2 відбулися відповідні зміни в рекомендаціях. Наразі рекомендації ASCO/CAP 2023 р. та оновлений протокол оцінювання експресії HER2 від CAP 2025 р. передбачають, окрім визначення

категорій 0, 1+, 2+ та 3+, необхідність визначення нової категорії – 0+, що перебуває між 0 та 1+ [2, 5].

О.М. Сулаєва розповіла, як діяти у клінічній практиці в разі експресії HER2 на рівні 0+ або 1+. Слід пам'ятати, що кон'югати антитіла – ліки насправді не є класичною опцією таргетного лікування. По суті, антитіло виконує роль кур'єра, забезпечуючи адресну доставку хіміотерапевтичного препарату до пухлинних клітин, які експресують HER2. Навіть у разі 1+ на поверхні клітини експресуються приблизно 100 тис. HER2-рецепторів. Звісно, це суттєво менше порівняно з понад 2 млн при категорії 3+. Але 100 тис. рецепторів означає стільки ж можливостей для того, щоб антитіло у складі трастузумаб дерукстекану зв'язалося з поверхнею клітини і провело хіміотерапевтичний агент всередину пухлинної клітини. Якщо раніше частка пацієнтів, які могли отримати таргетне лікування, становила лише 15% (HER2 3+), то наразі тих, що можуть отримати сучасне лікування за допомогою трастузумаб дерукстекану, стає більше завдяки пацієнтам із HER2 1+ та 2+. Крім того, ще 20% пацієнтів з ультранизким рівнем HER2 можуть отримати терапевтичну користь від трастузумаб дерукстекану, і їхній прогноз значно поліпшується.

Експертка наголосила на масштабі застосування цього лікарського засобу і переваг, які можуть отримати пацієнти не тільки з HER2-позитивним статусом, але й із низьким та ультранизким рівнем експресії HER2. Вона зауважила, що наразі всі міжнародні рекомендації, і європейські, й американські, радять застосовувати звіт щодо статусу HER2, в якому буде чітко зазначено всі варіанти шкальної оцінки цього біомаркера.

Вимоги щодо оцінювання та звітування щодо статусу HER2

Слід пам'ятати, що існує так званий HER2-статус, який надалі інтерпретується як HER2-позитивний чи HER2-негативний. Крім того, є шкальна оцінка HER2, яку має вказати у своєму звіті лікар-патолог, зазначивши, скільки + має пухлина, і надавши деталізоване пояснення, на основі чого зроблено певний висновок. Крім 1+ та 2+, обов'язково слід зазначати категорію між 0 та 1+. Такий варіант звітування має застосовуватися однаково і для первинних, і для метастатичних карцином. У разі розвитку метастатичного процесу рекомендовано провести повторне тестування на біомаркери біопсійного матеріалу, отриманого із метастатичного вогнища. У сумнівних випадках (наприклад, коли конфліктують гістологічний тип і результат оцінювання HER2) може бути також рекомендований повторний перегляд незалежними експертами, які зможуть верифікувати відповідність оцінки рівню експресії HER2. Застосування цього біомаркера з коректною оцінкою дає змогу знайти ту цільову групу пацієнтів, які можуть

отримати переваги від застосування відповідних груп препаратів.

На прикладі висновку патолога експертка зауважила, на що варто звертати увагу. Так, насамперед треба враховувати тип зразка: біопсія чи операційний матеріал. Адже, по-перше, слід пам'ятати, що пухлина гетерогенна і біопсія не завжди репрезентуватиме всю пухлину. Її могли отримати з однієї з ділянок, що може бути позитивною, а інша частина пухлини буде негативною, або навпаки. По-друге, обробка біопсійного і операційного матеріалу теж може відрізнятися. Методи, застосовувані в певній лабораторії, також здатні вплинути на результат. У звіті обов'язково вказують всі попередні діагнози або попередньо проведене лікування, тому що все це впливає на еволюцію пухлини і позначається на результатах. Патолог має репортувати обидві категорії: і статус (позитивний чи негативний), і шкалу (0+, 1+, 2+ чи 3+). Крім того, додатково до кожної категорії, залежно від шкальної оцінки, слід додавати відповідний коментар, який обґрунтовує доцільність застосування певного напрямку в майбутньому лікуванні.

Що впливає на результати оцінювання HER2?

Найвразливішою ланкою в оцінюванні HER2 є людський фактор. За даними досліджень, проведених у різних лабораторіях, частота репортування HER2-low статусу у США та країнах Європи варіює від 31 до 64%. При оцінюванні ultralow статусу варіабельність отриманих результатів ще більша, навіть за умов використання одного і того самого антитіла. Це доводить важливість відтворюваності тих результатів, що пов'язані не лише із забарвленням, а й із можливістю патологів інтерпретувати певні дослідження. Другим фактором, що впливає на результати оцінювання HER2, є те, що пухлина змінюється і може переходити з одного HER2-статусу в другий (наприклад, із HER2-low в HER2-zero, і навпаки), і ця еволюція пухлини також має значення, яке потрібно враховувати. Крім того, пухлини можуть складатися з різних клонів з абсолютно різною експресією HER2. Тому, зважаючи на високу варіабельність в оцінці, а також еволюцію пухлини, її гетерогенність, наявність різного матеріалу (біопсія, операційний матеріал), при отриманні будь-яких сумнівних результатів слід провести додаткове тестування і перевірку в альтернативній лабораторії. Також варто пам'ятати, що на отримання хибно негативних та хибно позитивних результатів значною мірою впливає ціла низка факторів на преаналітичному, аналітичному та постаналітичному етапах [6].

Отже, клінічна користь від використання трастузумаб дерукстекану при пухлинах із низьким та ультранизким рівнями HER2 визначає важливість повноцінного оцінювання експресії HER2. Враховуючи гетерогенність та еволюцію пухлин, доцільним є повторне оцінювання статусу HER2 і залучення консультантів (сторонньої думки). Розвиток персоналізованого лікування, зокрема при РГЗ, ґрунтується на стандартизації преаналітичних процесів і роботи патологів, що потребує відповідного навчання, контролю якості та регулярного оновлення відповідно до чинних гайдлайнів.

Мішені для нових таргетних підходів до лікування HER2-позитивного метастатичного РГЗ



Доповідь **Сергія Петровича Шевні, клінічного онколога, хіміє-терапевта медичного центру «Моє здоров'я» (Вінниця)**, стосувалася мішеней для нових таргетних підходів до лікування HER2-позитивного метастатичного РГЗ (мРГЗ). Свій виступ він розпочав із наведення статистичних даних: на сьогодні РГЗ лідирує серед усіх онкологічних захворювань у жінок, водночас понад 11% пацієнток мають IV стадію захворювання на момент першого звернення.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology, ESMO) 2025 р. щодо діагностики і лікування мРГЗ, обов'язковим є проведення тестування метастатичного процесу [7]. Воно дає максимальну інформацію для персоналізації лікування пацієнта. Сьогодні, крім ІГХ-дослідження, стандартом обстеження пацієнта має бути молекулярно-генетичне тестування, адже поява новітніх препаратів і їхнє індивідуалізоване призначення дарує пацієнтам реальний шанс на довге життя. Завдання лікарів — сформулювати стратегію лікування, що максимально подовжить життя пацієнтів.

HER2-позитивний рак посідає третє місце серед усіх злоякісних пухлин грудної залози. Загалом близько 15% пацієнтів мають гіперсекрецію HER2, а, враховуючи, що сьогодні виявляють і пацієнтів із low та ultralow статусами, загальна кількість таких пацієнтів ще більша.

До впровадження у клінічну практику трастузумабу спостерігали найгірші показники виживаності пацієнтів із HER2-позитивним раком; вони були навіть гіршими, ніж у пацієнтів із тричі негативним раком. Статистика суттєво змінилася після появи на ринку першого таргетного анти-HER2-препарату — трастузумабу. Механізм його дії досить складний і включає не лише блокаду HER2. Ця блокада викликає, крім того, і руйнування цього рецептора, що, зі свого боку, стимулює імунну систему. Отже, додається ще й імунологічна відповідь організму безпосередньо на саму ракову клітину. Ще один цікавий момент: трастузумаб запобігає міграції HER2 із поверхні ракової клітини. Існують дані, що високий титр цих рецепторів у плазмі крові демонструє різке зниження ефективності лікування блокаторами HER2. Це ще один дуже важливий механізм дії трастузумабу [8].

Комбінація трастузумабу і пертузумабу забезпечує більш повну блокаду HER2. Синергія їхньої дії на різні домени і субдомени HER2 дає можливість ефективно блокувати стимуляцію росту злоякісної клітини, і саме ця комбінація продемонструвала на сьогодні найбільший ефект.

У дослідженні CLEOPATRA було вперше визначено комбінацію трастузумабу, пертузумабу та таксанів стандартом лікування при рецидивному мРГЗ в першій лінії [9]. Однак процент рецидивів та метастазування залишався високим. У зв'язку з цим розроблено ADC — абсолютно новий клас протипухлинних препаратів, які поєднують антитіло та лікарський засіб в одному препараті. У таблиці продемонстровано, наскільки відрізняється трастузумаб емтанзин, який вже досить давно ввійшов у стандарти лікування, і трастузумаб дерукстекан. Зокрема, препарати різняться за співвідношенням антитіло — ліки. Крім того, дуже важливим фактором ефективної дії безпосередньо на ракову клітину є наявність пухлинно-розчинного лінкера, який дає

змогу трастузумаб дерукстекану бути стабільним у кров'яному руслі і проникати завдяки своїм властивостям усередину ракової клітини і вже там починати діяти [10]. Спікер навів надзвичайно цікаву особливість трастузумаб дерукстекану, який продемонстрував свої феноменальні здатності порушувати структуру не лише клітини, в яку він потрапляє, але й проникати в сусідні клітини і руйнувати ті, в яких наявні HER2, і ті, де їх навіть немає. Дія трастузумаб дерукстекану відрізняється, тому що препарат являє собою інгібітор топоізомери I, причому сила його дії в десятки разів сильніша, ніж у препаратів аналогічної дії. Ще одним важливим моментом є те, що завдяки ендоцитозу сама клітина захоплює лікарський засіб рецепторами і проводить всередину клітини, де відбувається його дія. Саме тому ефект під час лікування трастузумаб дерукстеканом кращий, ніж у препаратів перших генерацій.

Таблиця. Порівняння характеристик ADC-препаратів		
Трастузумаб емтанзин	Характеристики ADC	Трастузумаб дерукстекан
Інгібітор мікротрубочок	Корисне навантаження	Інгібітор топоізомери I
~3,5:1	Співвідношення антитіло — ліки	~8:1
Ні	Пухлинно-розчинний лінкер	Так
Ні	Доведений «ефект свідка»	Так

Відкрите рандомізоване дослідження III фази EMILIA визначило переваги трастузумаб емтанзину у другій лінії лікування HER2-позитивного мРГЗ [11], зокрема продемонструвало значне покращення результатів загальної виживаності, а також виживаності без прогресії (ВБП). Зі свого боку, інше дослідження — TN3RESA — визначило переваги трастузумаб емтанзину у третій лінії терапії HER2-позитивного мРГЗ, які отримували принаймні дві попередні схеми таргетної HER2-терапії [12]. Отримані результати виявилися достатньо вражаючими, зокрема загальна виживаність фактично збільшилась на 8 місяців. Доповідач наголосив, що ефективність таргетної анти-HER2-терапії знижується з кожною наступною лінією. Те саме спостерігають і при інших злоякісних хворобах. Тож є надія, що сучасні препарати будуть зменшувати цю тенденцію.

Зниження ефективності трастузумаб емтанзину після попереднього пертузумабу може спостерігатись з декількох причин, зокрема бути наслідком зниження експресії HER2. Ще один момент, на який звернув увагу експерт, — розвиток резистентності до інгібіторів мікротубуліну. Тому, ймовірно, в деяких випадках під час застосування такої схеми не вдалося отримати кращих результатів.

Далі С.П. Шевня розглянув дослідження DESTINY-Breast03, в якому трастузумаб дерукстекан продемонстрував вражаючі результати у пацієнтів із HER2-позитивним мРГЗ, зокрема зниження ризику прогресування на 67% порівняно із трастузумаб емтанзином [13]. Крім того, трастузумаб дерукстекан показав дуже хороші результати лікування пацієнтів із метастатичним ураженням головного мозку (ГМ). В цій групі частота повної відповіді була практично у 5-6 разів більша, ніж при застосуванні трастузумаб емтанзину. Водночас препарат продемонстрував оптимальний рівень щодо кількості побічних реакцій, попри те що пацієнти лікувались у 2,5 раза довше порівняно із трастузумаб емтанзином. Структура спостережуваних побічних реакцій була досить прийнятною: тяжких побічних реакцій

практично не спостерігали, а нудота, блювання та нейтропенія добре корегуються за допомогою сучасних препаратів.

Отже, трастузумаб дерукстекан сьогодні є лідером серед препаратів у сучасному лікуванні метастатичного HER2-позитивного РГЗ. Згідно з рекомендаціями ESMO 2025 р., він увійшов у другу лінію лікування пацієнтів із HER2-позитивним мРГЗ включно із пацієнтами із low та ultralow рівнями експресії HER2.

HER2-low мРГЗ: нові можливості та виклики для терапії



Анна Василівна Хмель, хімієтерапевт Спеціалізованого мамологічного центру (Київ), клінічний онколог КП «Лікарня № 1» Житомирської міської ради, Миського мамологічного центру (Житомир), розповіла про терапію HER2-low мРГЗ.

Після зміни парадигми оцінювання HER2-статусу з'ясувалося, що більшість пацієнтів зі встановленим діагнозом HER2-негативного РГЗ мають низький рівень експресії HER2/неу. Низький рівень HER2/неу виявляють у більшості пацієнтів (приблизно у 65%) з естрогенпозитивним раком і удвічі рідше — у пацієнтів із тричі негативним РГЗ.

Пацієнти з РГЗ із низьким рівнем HER2 становлять велику когорту, для якої є певні обмеження у лікувальних опціях, особливо у разі розвитку ендокринної резистентності. В першій лінії лікування естрогенпозитивного мРГЗ рекомендована комбінація інгібіторів CDK4/6 з ендокринною терапією. У разі прогресії захворювання після трьох ліній терапії можна призначати PARP-інгібітори, якщо виявлена BRCA-мутація, далі — переходити на хімієтерапію, що дає досить низькі результати ВБП. При тричі негативному раку застосовують імунотерапію, а також PARP-інгібітори. Відповідаючи на питання, як протягом досить тривалого часу досягти виживаності без прогресії захворювання у пацієнтів, доповідачка зазначила, що найбільш оптимальним методом лікування при мРГЗ є саме ендокринна терапія з інгібіторами CDK4/6. З кожною наступною лінією терапії часу до настання подальшої прогресії захворювання стає менше. Отже, хімієтерапія забезпечує ВБП не більше ніж 8 місяців при невисокій якості їхнього життя.

При «класичних» HER2-позитивних раках, з виявленням ампліфікації гену або наявністю HER2/неу 3+, в арсеналі є досить потужні препарати — трастузумаб, пертузумаб та трастузумаб емтанзин, але жоден із цих препаратів не демонструє своєї ефективності під час лікування пацієнтів із HER2-low.

Трастузумаб дерукстекан став проривом у лікуванні мРГЗ і у пацієнток із HER2/неу 3+, і 1+ та 2+. DESTINY-Breast04 — єдине дослідження, яке показує ефективність трастузумаб дерукстекану для пацієнтів із низьким рівнем експресії HER2/неу [3]. В ньому порівнювали лікування трастузумаб дерукстеканом і хімієтерапії за вибором лікаря у пацієнтів із неоперабельним або мРГЗ із низьким рівнем HER2. В цьому дослідженні було досить багато різних підгруп; пацієнтки були різного віку, більшість — із естрогенпозитивним раком, менша кількість — із тричі негативним раком із низьким рівнем експресії HER2. Водночас учасниці мали досить гарний функціональний статус, тобто пацієнтки з мРГЗ IV стадії доволі довго підтримують нормальну якість життя під час застосування ендокринної терапії. У більшості пацієнток були наявні метастази в печінку, легеню або

ГМ. Всі пацієнтки отримували попередньо 2-3 лінії терапії, переважно антиестрогенні препарати в комбінації з інгібіторами CDK4/6. Згідно з результатами дослідження, в групі трастузумаб дерукстекану продемонстровано зниження ризику прогресії на 63% у популяції пацієнтів із HER2-позитивним РГЗ. Через 24 місяці від початку лікування 15% пацієнтів залишались без прогресії захворювання. Трастузумаб дерукстекан на 31% знижував ризик смерті порівняно з хімієтерапією. Через 24 місяці у групі трастузумаб дерукстекану залишались без прогресії захворювання 32% пацієнтів порівняно з групою, яка отримувала хімієтерапію. У пацієнтів, що отримували трастузумаб дерукстекан, утричі частіше спостерігали підтверджену частоту об'єктивної відповіді. Медіана часу до другої прогресії в групі трастузумаб дерукстекану становила понад 15 місяців. У разі прогресії на фоні прийому препарату більшість пацієнтів переведено на хімієтерапевтичне лікування за вибором лікаря, але приблизно третина пацієнтів перейшла знов на ендокринну терапію з вибором тієї комбінації, яку не застосовували раніше.

Досить проблематичну підгрупу пацієнтів становлять пацієнти з метастатичним ураженням ГМ, що є ознакою вкрай поганого прогнозу. Водночас, порівняно з HER2-позитивним раком, при якому метастази в ГМ виявляють в 50% випадків, у пацієнтів із низьким рівнем HER2 їх виявляють значно рідше — у 15%. Хімієтерапевтичне лікування або ендокринна терапія практично не впливають на метастази в ГМ, і пацієнти доволі швидко помирають. Тому зазначене дослідження мало на меті встановити вплив трастузумаб дерукстекану на метастази в ГМ. Досліджували пацієнтів із безсимптомними, випадково виявленими на МРТ метастазами в ГМ, яких проліковано променевою терапією або хірургічно. Встановлено, що трастузумаб дерукстекан є єдиним препаратом для HER2-low мРГЗ, який показує свою ефективність щодо метастазів у ГМ. Так, у 25% пацієнтів у групі трастузумаб дерукстекану спостерігали підтверджену об'єктивну відповідь, а 16,7% мали повну відповідь на лікування. Для порівняння, в когорті пацієнтів, які отримували хімієтерапію, ці показники дорівнювали нулю. Медіана ВБП під час застосування трастузумаб дерукстекану становила 10 місяців; загальна виживаність у пацієнтів із безсимптомними метастазами у ГМ — 17 місяців.

Побічні реакції, які виникали при застосуванні трастузумаб дерукстекану, були загалом керованими. Найчастіше повідомлялося про нудоту, анемію та тромбоцитопенію. Побічною реакцією, що викликає спеціальний інтерес, є інтерстиціальна хвороба легень (ІХЛ)/пневмоніт, який виникає у 12% пацієнтів в групі трастузумаб дерукстекану. Частіше цей побічний ефект розвивається після 6-8 курсу введення препарату. Дуже важливим є спостереження за пацієнтами під час лікування, адже це досить складний побічний ефект; розпізнавати його необхідно на ранніх стадіях і своєчасно впливати за допомогою високих доз преднізолону.

Отже, результати 32-місячного спостереження в дослідженні DESTINY-Breast04 підтверджують стійке клінічно значуще покращення в групі пацієнтів із мРГЗ із низьким рівнем експресії HER2/неу, які отримували трастузумаб дерукстекан. Частота розвитку ІХЛ/пневмоніту залишалася незмінною при тривалому спостереженні. На сьогодні трастузумаб дерукстекан — єдиний препарат, який дає змогу лікувати пацієнтів із HER2-low мРГЗ.

Список літератури — у редакції.

Підготувала **Віталіна Хмельницька**  

Порівняльна ефективність періопераційної хімієтерапії FLOT та XELOX у пацієнтів із резектабельним раком шлунка

Рандомізоване контрольоване дослідження PECORINO

Рак шлунка є одним із найпоширеніших онкологічних захворювань в Україні, де щорічно реєструється понад 7 тисяч нових випадків. Періопераційна хімієтерапія стала стандартом лікування місцевопоширеного резектабельного раку шлунка, проте вибір оптимальної схеми досі є предметом дискусій через відсутність національних клінічних рекомендацій та неоднорідність терапевтичних підходів у різних клініках.

Схеми FLOT і XELOX широко використовуються в клінічній практиці, однак в українській популяції пацієнтів пряме порівняння їхньої ефективності та безпеки не було проведено. Дослідження PECORINO є першим українським проспективним рандомізованим клінічним випробуванням, що безпосередньо порівнює ці схеми, забезпечуючи критично важливі дані для оптимізації терапевтичних стратегій і розроблення національних клінічних рекомендацій.

Рак шлунка залишається однією з провідних причин онкологічної захворюваності та смертності у світі та Україні зокрема. Згідно з даними мережі GLOBOCAN Cancer Network, у 2020 р. захворюваність на рак шлунка в Україні становила 6,1-8,5 серед жінок та $\geq 16,4$ серед чоловіків на 100 000 населення [1]. За даними Канцер-реєстру України, у 2018 р. було зареєстровано 7492 нових випадки раку шлунка [2]. Протягом останніх 10 років спостерігається тенденція до зростання захворюваності, що становить значущу соціально-економічну проблему, оскільки довгострокові результати лікування залишаються субоптимальними [3].

Дослідження MAGIC стало фундаментальним підґрунтям для застосування періопераційної хімієтерапії у пацієнтів із резектабельним місцевопоширеним раком шлунка, демонструючи покращення 5-річної виживаності до 55% [4]. В Україні різні схеми періопераційної хімієтерапії систематично застосовуються в поєднанні з хірургічним втручанням для лікування місцевопоширеного резектабельного раку шлунка з 2015 р. Проте схеми хімієтерапії обираються відповідно до локальних протоколів кожної конкретної клініки і стану пацієнта, оскільки на сьогодні не існує національних настанов для лікування пацієнтів із резектабельним раком шлунка.

Ключові висновки

- Схема FLOT (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин та доцетаксел) дає змогу досягти кращих результатів передопераційного лікування, ніж схема XELOX (капецитабін та оксалиплатин).

Що відомо і що нового?

- Періопераційна хімієтерапія дає змогу покращити і безрецидивну, і загальну виживаність у пацієнтів з раком шлунка.
- Схема XELOX призводить до вищої частоти прогресування захворювання в неоад'ювантних умовах.

Які наслідки та що має змінитися зараз?

- Схема FLOT залишається оптимальною модальністю для періопераційного лікування. Схема XELOX доступна для ретельно відібраних пацієнтів.

Згідно з даними, декілька досліджень порівнювали різні типи періопераційної хімієтерапії та лише хірургічне лікування [5, 6]. Результати двох із них свідчать про переваги неоад'ювантної хімієтерапії щодо загальної виживаності. Kobayashi T. та співавт. (2000) порівняли періопераційну хімієтерапію фторпіримідинами та лише хірургічне втручання, однак у тих умовах періопераційна хімієтерапія не показала жодних переваг [7].

Дослідження NEO-CLASSIC, проведене 2019 р. в Китаї, надало додаткову інформацію щодо періопераційної хімієтерапії при раку шлунка. Відповідно до дизайну дослідження призначалося 8 періопераційних циклів хімієтерапії XELOX, водночас повна гістопатологічна відповідь становила 6% [8].

Клінічне впровадження схеми доцетаксел + цисплатин + фторурацил (DCF) має перевагу щодо результатів

виживаності, хоча спостерігаються високі показники токсичності [9]. DCF загалом використовувалася при метастатичному раку шлунка, покращуючи виживаність без прогресування порівняно зі схемою CF [10]. Згідно з іншим дослідженням, пацієнти, які отримували лікування FOLFOX, мали більше метастатичних лімфатичних вузлів (67,8%) порівняно з пацієнтами, що отримували лікування EOX (57,7%) після хірургічного втручання [11].

Рекомендації Національної онкологічної мережі США (NCCN) мали значний вплив на вибір схеми XELOX в українській спільноті медичних онкологів [12]. Більш ретельний аналіз рекомендацій NCCN був проведений у дослідженні в Південній Кореї, в якому XELOX порівняно зі схемою SOX продемонстрував той самий профіль токсичності та час до прогресування захворювання [13]. Згідно з рандомізованим дослідженням CLASSIC, в якому XELOX використовувалася в ад'ювантних умовах після радикального хірургічного втручання, 3-річна виживаність без рецидивів становила 74% [14].

Дослідження II фази FLOT4-AIO порівнювало хімієтерапію FLOT і комбінацію епірубідину, цисплатину та фторурацилу [15]. Схема FLOT була пов'язана з більшою кількістю повних патогістологічних відповідей (16 та 8% відповідно). Рівень токсичності для FLOT був у межах прийнятних значень, водночас найчастіше повідомлялися про нейтропенію, лейкопенію, нудоту та інфекційні ускладнення.

Стратегія лікування раку шлунка далі варіювала залежно від регіону, клініки і можливостей пацієнтів включно з тим фактом, що не всі ліки, необхідні для лікування, забезпечені державною фінансовою підтримкою. Це дослідження було мотивоване відсутністю попередніх клінічних випробувань та якісних даних для визначення оптимального періопераційного лікування раку шлунка в українській популяції, а також відсутністю прямого порівняння між схемами FLOT і XELOX.

Методи

Дизайн дослідження

Це проспективне відкрите рандомізоване клінічне випробування II фази, ініційоване дослідником. Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, що завершили лікування згідно з протоколом. Завершеним за протоколом лікуванням вважаються 4 цикли неоад'ювантної хімієтерапії з подальшим радикальним хірургічним втручанням та 4 циклами ад'ювантної хімієтерапії. Вторинними кінцевими точками була частота гістопатологічної регресії, показники загальної виживаності та виживаності без прогресування, ускладнення хімієтерапії та хірургічного втручання.

Етичні міркування

Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації та її подальших поправок, отримало схвалення інституційного етичного комітету Національного інституту раку (№ 165). Інформована згода була отримана від усіх учасників.



О. Добржанський



Ю. Кондрацький

Діагностична лапароскопія

Діагностична лапароскопія є обов'язковою діагностичною процедурою перед рандомізацією. Вона виконується для оцінювання поширення пухлини і перитонеального карциноматозу. Під час процедури хірург бере біопсію парієтальної очеревини та великого сальника для виключення віддалених метастазів. Крім того, хірурги отримували перитонеальний лаваж для виключення цитологічно-позитивного статусу. Критерії включення пацієнтів в дослідження і виключення з нього наведені в таблиці.

Таблиця. Критерії включення і виключення пацієнтів	
Критерії включення	Критерії виключення
- cT1b, cT2, cT3, cT4a, cT4b (за винятком інвазії загальної печінкової артерії, власної печінкової артерії, черевного стовбура, проксимальної частини селезінкової артерії) - поширення пухлини: стравохід, діафрагма, печінка, підшлункова залоза, селезінка, передня черевна стінка, тонка і товста кишка, дистальна селезінкова артерія, селезінка - cN0, cN1, cN2, cN3 - M0 - вік: 18-80 років - стать: чоловіки та жінки - статус Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): 0-1 - гістологічний тип пухлини: папілярна аденокарцинома; тубулярна аденокарцинома, високодиференційована або помірно диференційована; низькоступенева аденокарцинома; муциозна аденокарцинома; плоскоклітинна аденокарцинома; залозисто-плоскоклітинна карцинома - ступінь диференціації: G1-G4 - локалізація пухлини: гастроезофагеальне з'єднання (Siewert II, III), кардіальний відділ шлунка, тіло шлунка, антральний відділ шлунка, пілоричний відділ шлунка - відсутність онкологічного анамнезу протягом попередніх 5 років - відсутність попередньої хімієтерапії, хірургічного втручання або променевої терапії з приводу раку - відсутність тяжкої супутньої патології	- M1 (віддалені метастази) - ECOG 2-4; - вік > 80 років або < 18 років - наявність тяжкої супутньої патології - відмова пацієнта від участі в дослідженні

Залучення пацієнтів та рандомізація

Пацієнти з новодіагнованим раком шлунка, які були госпіталізовані або направлені на консультацію до Національного інституту раку та відповідали всім критеріям включення, оцінювалися як потенційно придатні для включення. Після підписання інформованої згоди кожному пацієнту надано унікальний номер, вносений в паперову індивідуальну реєстраційну форму та продубльований в електронній базі даних REDCap.

Процес рандомізації проводився за допомогою модуля рандомізації програмного забезпечення REDCap. Використовувалася стратифікована рандомізація, за якої пацієнти розподілялися в одну з двох груп (FLOT або XELOX) у співвідношенні 1:1.

Періопераційна хіміотерапія

Схема FLOT включала доцетаксел 50 мг/м² в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 200 мг/м² в 1-й день та безперервну інфузію фторурацилу 2600 мг/м² в 1-й та 2-й дні з циклом кожні 14 днів. Схема XELOX включала оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день та капецитабін 1000 мг/м² двічі на день в дні 1-14 із циклом кожен 21 день.

Контроль якості та хірургічне втручання

Обов'язковою була інтраопераційна фотографія з фіксацією ключових етапів операції. Реєструвався тип хірургічного втручання, дата операції, час початку і закінчення, хірургічний доступ і крововтрата. Гістологічне дослідження проводилося згідно з адаптованим патогістологічним протоколом Коледжу американських патологів.

Післяопераційний догляд

Під час післяопераційного лікування дотримувалися місцевих настанов. Хірургічні ускладнення реєструвалися згідно з класифікацією Клав'єна — Діндо, ускладнення системної хіміотерапії — згідно із CTCAE v5.0.

Статистичний аналіз

Розмір вибірки 328 пацієнтів (164/група) забезпечував 80% потужність при використанні двостороннього критерію хі-квадрат з 5% помилкою I типу. Всі рандомізовані учасники були включені в первинний аналіз ефективності (intention to treat). Використовувалися критерії Краскела — Уолліса та узагальнені точні критерії Фішера для порівняння груп. Криві Каплана — Меєра з лог-ранговими критеріями використовувалися для порівняння виживаності між групами.

Результати**Характеристики пацієнтів**

Шістдесят дев'ять пацієнтів були проспективно включені в дослідження з липня 2021 р. по лютий 2023 р. Тридцять п'ять пацієнтів були рандомізовані в групу FLOT та 34 пацієнти — в групу XELOX. Демографічні характеристики були загалом збалансованими між групами. Більшість пацієнтів в обох групах мала статус ECOG 0: 26 (74,3%) в групі FLOT та 27 (79,4%) в групі XELOX.

Первинна кінцева точка

Сімнадцять (50,0%, 95% ДІ: 32,4-67,6%) пацієнтів у групі XELOX та 19 (54,3%, 95% ДІ: 36,6-71,2%) в групі FLOT завершили всі цикли призначеного протоколом лікування. Різниця не була статистично значущою між групами (p = 0,81).

Завершення передопераційної хіміотерапії

Чотири передопераційні цикли хіміотерапії завершили 88,6% (n = 31) пацієнтів в групі FLOT та 91,2% (n=31) в групі XELOX. Пацієнти, які не переносили хіміотерапію згідно з протоколом, отримали меншу кількість циклів через тяжкі побічні ефекти.

Токсичність

Найбільш частими тяжкими побічними ефектами були нейтропенія (11,8% в групі XELOX проти 40,0% в групі FLOT), лейкопенія (8,8% в групі XELOX проти 31,4% в групі FLOT) і тромбоцитопенія (14,7% в групі XELOX та 11,4% в групі FLOT). Тяжкі побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у 10 (29%) пацієнтів в групі FLOT та 8 (24%) в групі XELOX.

Клінічна відповідь

Клінічна відповідь, оцінена після завершення неоад'ювантної хіміотерапії, значно відрізнялася між групами. В групі FLOT 8,6% (n = 3) пацієнтів показали повну відповідь, 54,3% (n = 19) досягли часткової відповіді, 28,6% (n=10) мали стабільне захворювання та 8,6% (n = 3) пацієнтів відчули прогресування захворювання.

У групі XELOX один (2,9%) пацієнт досяг повної відповіді, 26,5% (n = 9) показали часткову відповідь, 38,2% (n = 13) пацієнтів показали стабільне захворювання та 32,4% (n = 11) розвинули прогресування захворювання. Основними локалізаціями прогресування були перитонеальний карциноматоз (4 пацієнти) та віддалені метастази (5 пацієнтів).

Передчасне припинення дослідження

Підвищена частота прогресування захворювання в групі XELOX зумовила передчасне припинення дослідження на основі консенсусу етичного комітету Національного інституту раку України 1 лютого 2023 р.

Хірургічні результати

Радикальному хірургічному втручанню підлягали 94,3% (n = 33) пацієнтів у групі FLOT і 67,6% (n = 23) в групі XELOX. Медіана часу від останніх циклів хіміотерапії до операції становила 24,4 дня в групі XELOX та 25,8 дня в групі FLOT.

Більшість пацієнтів підлягали тотальній гастректомії з D2 лімфаденектомією. R0 край резекції був встановлений у 93,9% (n = 31) пацієнтів у групі FLOT та 87,0% (n=20) в групі XELOX. ypN0 статус був досягнутий у 43,5% пацієнтів у групі XELOX і 54,5% у групі FLOT.

Післяопераційні ускладнення

Післяопераційні ускладнення відчули 52,2% пацієнтів у групі XELOX та 42,4% у групі FLOT.

Ад'ювантна хіміотерапія

Лише 17 (77,3%) пацієнтів у групі XELOX і 19 (57,6%) пацієнтів у FLOT отримали 4 цикли ад'ювантної хіміотерапії. Тяжкі побічні ефекти і низька переносимість після неоад'ювантної хіміотерапії та операції змусили пацієнтів припинити системне лікування з меншою кількістю циклів хіміотерапії.

Виживаність

Виживаність без прогресування і загальна виживаність оцінювалися протягом 30-місячного періоду після рандомізації. Виживаність без прогресування була значно довшою в групі FLOT, ніж в групі XELOX (p = 0,02), 24-місячна виживаність без прогресування становила 45,7% (95% ДІ: 31,9-65,6%) та 18,8% (95% ДІ: 8,9-39,8%) в групах FLOT і XELOX відповідно.

Обговорення

Дослідження PECORINO — перше українське проспективне рандомізоване клінічне випробування, яке безпосередньо порівнює ефективність і безпеку періопераційних схем FLOT та XELOX у пацієнтів із резектабельним раком шлунка. Результати дослідження демонструють складну картину, де формально первинна кінцева точка — частота завершення повного протоколу лікування — не показала статистично значущої різниці між групами, проте вторинні показники ефективності промовисто свідчать на користь схеми FLOT.

Аналіз завершення лікування

Показник завершення повного протоколу лікування становив 54,3% в групі FLOT та 50,0% в групі XELOX, що не досягло статистичної значущості. Ці результати є порівнянними з іншими великими дослідженнями періопераційної хіміотерапії. Наприклад, в дослідженні MAGIC лише 37% пацієнтів отримали повний курс ад'ювантної хіміотерапії, а в дослідженні TOPGEAR частка пацієнтів, що завершили післяопераційний протокол, становила 53-65%. Дослідження ST03 показало, що лише 215 пацієнтів із групи хіміотерапії отримали всі три післяопераційні цикли.

Ці дані засвідчують, що дотримання протоколу залишається однією з найбільших проблем періопераційної хіміотерапії незалежно від конкретної схеми. В нашому дослідженні високі показники завершення передопераційної хіміотерапії (88,6% в групі FLOT та 91,2% в групі XELOX) контрастують із нижчими показниками завершення ад'ювантного лікування, що відображає загальну тенденцію в онкології.

Клінічна ефективність і прогностичне значення

Найбільш вражаючою різницею між групами була клінічна відповідь на неоад'ювантну хіміотерапію. Схема FLOT продемонструвала значно вищі показники об'єктивної відповіді (62,9 проти 29,4%) та нижчу частоту прогресування захворювання (8,6 проти 32,4%). Особливо важливою є відсутність повних відповідей у більшості пацієнтів групи XELOX порівняно з 8,6% в групі FLOT.

Ці результати мають пряме клінічне значення, оскільки прогресування на етапі неоад'ювантної терапії суттєво впливає на можливості подальшого радикального лікування. В нашому дослідженні 94,3% пацієнтів групи FLOT змогли підлягти радикальному хірургічному втручанню порівняно з лише 67,6% в групі XELOX. Цей показник критично важливий для пацієнтів, оскільки радикальна резекція залишається основою курабельного лікування раку шлунка.

Профіль токсичності та переносимість

Профіль токсичності двох схем продемонстрував очікувані відмінності. Схема FLOT асоціювалася з вищими показниками гематологічної токсичності, особливо нейтропенії (40,0 проти 11,8%) та лейкопенії (31,4 проти 8,8%). Ці результати узгоджуються з відомими побічними

ефектами доцетакселу та більш інтенсивним режимом дозування FLOT.

Проте важливо зазначити, що, незважаючи на вищу гематологічну токсичність, загальна частота тяжких побічних ефектів була порівнянною між групами (29% у FLOT проти 24% в XELOX). Це свідчить про те, що при адекватному супроводжувальному лікуванні та моніторингу схема FLOT залишається прийнятною з погляду безпеки.

Хірургічні результати і патологічна відповідь

Хірургічні результати також були сприятливішими в групі FLOT. Більша частка пацієнтів досягла R0-резекції (93,9 проти 87,0%) та ypN0 статусу (54,5 проти 43,5%). Ці показники є важливими прогностичними факторами довгострокової виживаності та відображають кращу ефективність схеми FLOT у зменшенні пухлинного навантаження.

Медіана часу від завершення неоад'ювантної терапії до операції була порівнянною між групами (25,8 дня для FLOT проти 24,4 дня для XELOX), що свідчить про відсутність суттєвих затримок, пов'язаних із різними профілями токсичності.

Виживаність та довгострокові результати

Найбільш клінічно значущим результатом є статистично значуща різниця у виживаності без прогресування на користь схеми FLOT (p = 0,02). В групі FLOT 24-місячна виживаність без прогресування становила 45,7 проти 18,8% в групі XELOX. Ця різниця клінічно значуща і може мати важливі наслідки для практичних рекомендацій.

Молекулярні механізми та раціональне обґрунтування

Розбіжність в ефективності між схемами FLOT та XELOX може бути пояснена їхніми різними механізмами дії. FLOT являє собою мультитаргетний підхід, що включає доцетаксел — таксан із потужною протипухлинною активністю через стабілізацію мікротрубочок та індукцію апоптозу. На противагу цьому XELOX обмежується впливом оксалиплатину як алкілюючого агента та капецитабіну, що переважно впливає на тимідилатсинтазу в S-фазі клітинного циклу.

Широкоспектральна активність FLOT може пояснити її вищу ефективність, особливо при гетерогенних пухлинах, таких як рак шлунка, які характеризуються значною молекулярною різноманітністю і множинними шляхами резистентності.

Порівняння з міжнародними дослідженнями

Результати нашого дослідження узгоджуються з результатами міжнародних. Дослідження FLOT4-AIO продемонструвало 90% завершення неоад'ювантної терапії, 94% проведення операцій та лише 46% завершення ад'ювантного лікування в групі FLOT. Наші результати (88,6; 94,3 та 57,6% відповідно) є надзвичайно близькими, що підтверджує репрезентативність нашої когорти.

Дослідження NEO-CLASSIC, проведене в Китаї, яке використовувало періопераційну схему XELOX, повідомило про частоту повної гістопатологічної відповіді лише 6%, що також узгоджується з нашими результатами низької ефективності XELOX.

Вплив воєнних дій на проведення дослідження

Російське вторгнення в Україну позначилося на проведенні нашого дослідження. Залучення пацієнтів було тимчасово припинено з 24 лютого до середини травня 2022 р. через їхню обмежену можливість пересування у східній та північній частинах України та високі ризики. Багато потенційних учасників переїхало до західної частини України або отримувало лікування за кордоном. Проте всі включені пацієнти дотримувалися протоколу дослідження після рандомізації і були доступні для спостереження після завершення лікування. Цей факт свідчить про стійкість української системи охорони здоров'я та відданість медичного персоналу своїй справі навіть в умовах воєнного стану.

Обмеження дослідження та методологічні міркування

Наше дослідження має кілька важливих обмежень, які необхідно врахувати під час інтерпретації результатів. По-перше, одноцентровий дизайн може обмежувати узагальнюваність результатів на всю популяцію пацієнтів із раком шлунка в Україні. По-друге, відносно малий розмір вибірки (69 пацієнтів) порівняно із запланованими 328 пацієнтами через передчасне припинення дослідження може впливати на статистичну значущість для виявлення різниць у первинній кінцевій точці.

Продовження на стор. 10.

О. Добржанський (Україна), В. Копецький (Україна), Е.А. Росс (США), J. Chernoff (США), Є. Шудрак (Україна), А. Колесник (Україна), М. Пепенін (Україна),
А. Городецький (Україна), N. Melnitchouk (США), Ю. Кондрацький (Україна).

Порівняльна ефективність періопераційної хімієтерапії FLOT та XELOX у пацієнтів із резектабельним раком шлунка

Рандомізоване контрольоване дослідження PECORINO

Продовження. Початок на стор. 8.

Передчасне припинення випробування було обґрунтованим рішенням етичного комітету через значно вищу частоту прогресування в групі XELOX (32,4 проти 8,6%), що ставило пацієнтів цієї групи в невідгідне становище. Це рішення хоча й обмежило повний аналіз, продемонструвало важливість етичного нагляду в клінічних дослідженнях.

Клінічні імплікації та рекомендації

Результати дослідження PECORINO мають важливі наслідки для клінічної практики в Україні та інших країнах із подібними характеристиками системи охорони здоров'я. Схема FLOT продемонструвала клінічно значущі переваги в ключових показниках ефективності: частоті об'єктивних відповідей, можливості проведення радикальної резекції та виживаності без прогресування.

Ці результати підтверджують використання FLOT як стандартної схеми періопераційної хімієтерапії для пацієнтів із резектабельним раком шлунка в українській популяції. Проте необхідно враховувати підвищений ризик гематологічної токсичності та забезпечувати адекватний моніторинг і супроводжувальне лікування.

Економічні аспекти і доступність лікування

Важливим аспектом, який не був детально вивчений в нашому дослідженні, але має критичне значення для практичного впровадження, є економічна доступність різних схем хімієтерапії. Схема XELOX, яка включає пероральний капецитабін, може бути зручнішою для пацієнтів із погляду логістики та потенційно менш вартісною. Проте наші результати свідчать, що економія на вартості препаратів може призводити до значно гірших клінічних результатів.

Персоналізований підхід до лікування

Результати нашого дослідження свідчать про необхідність персоналізованого підходу до вибору схеми періопераційної хімієтерапії. Хоча FLOT показав загальну перевагу, можуть існувати підгрупи пацієнтів, для яких XELOX залишається прийнятною опцією. Це можуть бути пацієнти похилого віку, із значними супутніми захворюваннями або високим ризиком гематологічних ускладнень.

Майбутні дослідження потрібно зосередити на ідентифікації біомаркерів, які можуть допомогти у виборі оптимальної схеми для конкретного пацієнта. Молекулярне профілювання пухлин, оцінювання генетичних поліморфізмів, що впливають на метаболізм хімієпрепаратів, та інтегровані прогностичні моделі можуть стати інструментами для такого персоналізованого підходу.

Майбутні напрямки досліджень

Наше дослідження відкриває кілька важливих напрямків на майбутнє. По-перше, необхідні багатоцентрові дослідження із більшим розміром вибірки для підтвердження наших результатів та оцінювання їхньої узагальнюваності. По-друге, важливо дослідити можливості оптимізації схеми FLOT для зменшення токсичності без втрати ефективності.

Особливий інтерес становить вивчення комбінацій періопераційної хімієтерапії з новими таргетними та імунотерапевтичними агентами. Дослідження показують перспективність таких підходів при різних типах раку, і рак шлунка не є винятком.

Вплив на національні клінічні рекомендації

Результати дослідження PECORINO можуть та мають вплинути на розроблення національних клінічних рекомендацій для лікування резектабельного раку шлунка в Україні. На сьогодні відсутність таких рекомендацій призводить до варіабельності підходів між різними клініками і регіонами.

Створення національних рекомендацій на основі результатів цього та інших досліджень може покращити стандартизацію лікування, забезпечити більш рівномірний доступ до ефективних схем терапії та покращити загальні результати лікування пацієнтів із раком шлунка в Україні.

Висновки

Дослідження PECORINO — важливий внесок у розуміння оптимальних стратегій періопераційної хімієтерапії для пацієнтів із резектабельним раком шлунка в українській популяції. Незважаючи на те що первинна кінцева точка не показала статистично значущої різниці між схемами FLOT та XELOX щодо частоти завершення повного протоколу лікування, вторинні показники ефективності демонструють чітку перевагу схеми FLOT.

Dobrzanski O., Kopetskyi V., Ross E.A. et al. (2025) Treatment discontinuation associated with perioperative toxicity of FLOT versus XELOX chemotherapy in patients with resectable gastric cancer: prospective randomized trial (PECORINO). J Gastrointest Oncol. 2025 Jun 30;16(3):909-921. doi: 10.21037/jgo-2024-921.

Підготував Максим Голуб

3y

Анкета читача



Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

**ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я
України. Медичні видання»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04215.**

**Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного
номера «Онкологія. Гематологія. Хімієтерапія»**

Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район..... область.....

вулиця..... будинок.....

корпус..... квартира.....

Телефон контактний:.....

E-mail:.....

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

Підпис.....

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для нас важливо знати
вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер
«Онкологія. Гематологія. Хімієтерапія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.....

2.....

3.....

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

.....

.....

.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?

.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера
«Онкологія. Гематологія. Хімієтерапія»?

На яку тему?

.....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

.....

.....

Анкету також
можна заповнити тут:



IDH-мутації як терапевтична мішень у нейроонкології: від прогностичних біомаркерів до таргетної терапії

За матеріалами VIII з'їзду Української асоціації нейрохірургів



Ф. Шухт



Дифузні гліоми становлять значну частку первинних пухлин головного мозку у дорослих, переважно вражаючи молодих пацієнтів працездатного віку. Тривалий час лікування цих новоутворень базувалося виключно на гістологічних характеристиках, що не завжди відображало біологічну поведінку пухлини і прогноз захворювання. Відкриття молекулярних маркерів, зокрема мутацій в генах ізоцитратдегідрогенази (IDH), кардинально змінило підходи до діагностики та класифікації гліом, давши змогу перейти від морфологічної до молекулярно орієнтованої медицини. Особливу актуальність проблема набуває у контексті розроблення таргетних препаратів. Донедавна лікування дифузних гліом обмежувалося хірургією, променевою терапією і традиційною хіміотерапією з їхніми потенційними довгостроковими побічними ефектами.

Поява першого таргетного препарату ворасиденіб, спрямованого проти IDH-мутацій, надає нові можливості персоналізованого лікування та покращення якості життя пацієнтів. У межах VIII з'їзду Української асоціації нейрохірургів, що відбувся 9-12 вересня, професор Філіпп Шухт (Philippe Schuch), завідувач відділення нейроонкологічної та педіатричної хірургії, керівник Центру нейроонкології відділення нейрохірургії, Інзельшпиталь, Університетська лікарня Берна, Швейцарія (Inselspital, University Hospital of Bern, Switzerland), презентував доповідь про значення молекулярних маркерів у лікуванні дифузних гліом, зосередившись на IDH-мутаціях як діагностичному інструменті та мішені для таргетної терапії препаратом ворасиденіб.



IDH є мітохондріальним ферментом циклу Кребса, що в нормі перетворює ізоцитрат на α -кетоглутарат. У певної частини гліом виявляються мутації генів IDH1 (частіше) або IDH2, які змінюють функцію ферменту. Мутантні форми IDH1/IDH2 набувають нової патологічної функції – вони починають продукувати 2-гідроксиглутарат (2-HG), речовину, що практично відсутня у здорових тканинах. Цей онко-метаболіт накопичується в пухлинних клітинах і порушує нормальні клітинні процеси, зокрема епігенетичну регуляцію, що сприяє розвитку і прогресуванню гліоми.

Прогностичне значення IDH-мутацій було встановлено у 2008-2010 рр. завдяки дослідженням групи французьких науковців під керівництвом Marc Sanson. Аналіз виживаності продемонстрував кардинальні відмінності між підгрупами пацієнтів: гліобластоми з «диким» типом IDH (IDH-wild-type) характеризуються агресивним

перебігом та несприятливим прогнозом, тоді як пухлини з IDH-мутаціями (IDH-mutant) асоціюються зі значно тривалішою загальною виживаністю (ЗВ) та кращою відповіддю на терапію.

IDH-мутація є ініціальною подією в онкогенезі цих пухлин (Cohen A.L., 2013; Wakimoto H., 2014). Подальший розвиток IDH-мтованих гліом відбувається двома основними молекулярними шляхами: за наявності коделеції 1p/19q формуються олігодендрогліоми, тоді як втрата функції гену *ATRX* призводить до розвитку астроцитом. Ця молекулярна класифікація має фундаментальне значення для розуміння біології пухлини і вибору оптимальної терапевтичної тактики.

IDH-мтовані гліоми зберігають свій мутаційний статус протягом усього процесу пухлинної прогресії. Незважаючи на накопичення додаткових генетичних альтерацій та можливу трансформацію у більш високі ступені злоякісності, ці новоутворення демонструють

значно кращий клінічний перебіг і прогноз порівняно із первинними IDH-wild-type гліобластомами. Така стабільність прогностичних характеристик підтверджує фундаментальну роль IDH-мутації як визначального біомаркера, який зберігає своє клінічне значення навіть за малігнізації пухлини.

Хірургічні підходи та сучасна стратегія лікування

Першочерговим терапевтичним підходом для пацієнтів із IDH-мтованими гліомами є максимально можлива циторедуктивна резекція, а не обмежена стереотаксична біопсія. Норвезьке дослідження Jakola A.S. et al. (2012) продемонструвало кореляцію між об'ємом хірургічної резекції та клінічними результатами. Агресивна хірургічна тактика із максимальним видаленням пухлинної тканини асоціюється із покращеними показниками виживаності порівняно з обмеженими втручаннями або біопсією. Ключовим механізмом цього ефекту

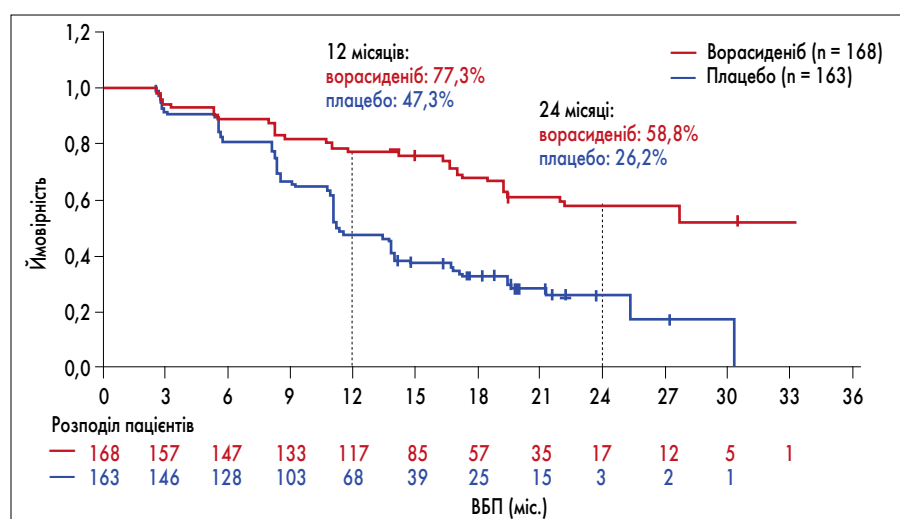


Рис. 1. Первинна кінцева точка: ВБП за оцінкою BIRC (Mellinghoff I.K. et al., 2024)

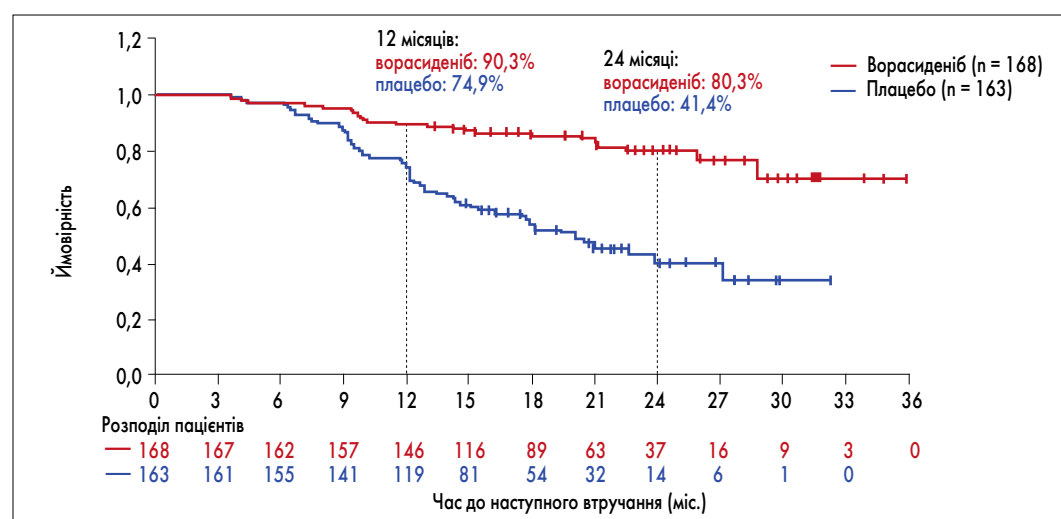


Рис. 2. Ключова вторинна кінцева точка: TTNI (Mellinghoff I.K. et al., 2024)

є зменшення об'єму резидуальної пухлинної тканини, що корелює зі зниженим ризиком малигнізації.

Поточний алгоритм лікування IDH-мутованих гліом базується на принципах персоналізованої медицини (Weller M., 2021). Первинне лікування полягає у проведенні максимально безпечної хірургічної резекції з використанням інтраопераційного нейромоніторингу та картування функціонально значущих зон. При досягненні тотальної резекції гліоми 2-го ступеня без візуалізованих залишків, за даними МРТ, застосовується стратегія активного спостереження (watch and wait).

Моніторинг пацієнтів включає проведення МРТ-контролю із поступовим збільшенням інтервалів до 6 місяців при стабільному перебігу захворювання. У разі виявлення прогресування першочерговим підходом залишається повторна хірургічна резекція за технічної можливості. Променева терапія та хіміотерапія застосовуються згідно з рекомендаціями NCCN при гліомах 3-4-го ступеня, а також при прогресуванні гліом 2-го ступеня до вищого ступеня злості.

Така персоналізована тактика дає змогу уникнути надлишкового лікування і мінімізувати ятрогенні ускладнення у пацієнтів з індолентним перебігом захворювання, забезпечуючи оптимальний баланс між ефективністю лікування та якістю життя.

Ворасиденіб як перша таргетна терапія для IDH-мутованих гліом

Розуміння ключової ролі IDH-мутації в патогенезі дифузних гліом логічно привело до концепції таргетної терапії. Оскільки ця мутація є характерною особливістю всіх пухлинних клітин і не трапляється в здорових тканинах організму, вона являє ідеальну мішень для селективного впливу. Саме цю ідею втілює препарат ворасиденіб – високоспецифічний засіб, розроблений спеціально для інгібування IDH-мутації.

Попередні дослідження I фази (Mellinghoff I.K. et al. (2021)) продемонстрували терапевтичний потенціал препарату зі сприятливими результатами щодо контролю росту пухлини в окремих пацієнтів включно з випадками часткової регресії новоутворення.

Наступним етапом стало масштабне міжнародне рандомізоване, подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження III фази INDIGO, яке включало 331 пацієнта з IDH-мутованими гліомами WHO 2-го ступеня у 77 центрах 10 країн (Van Den Bent M.J., 2024). Критерії включення охоплювали пацієнтів із попередньою хірургічною резекцією без ад'ювантної променевої або хіміотерапії, наявністю вимірюваної резидуальної пухлинної тканини та повільним характером росту, що не потребував негайного втручання.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП) за критеріями BIRC (Blinded Independent Review Committee). Результати показали статистично значуще подовження медіани ВБП у групі ворасиденібу порівняно з плацебо. Дворічна ВБП становила 58,8% у групі ворасиденібу проти 26,2% у групі плацебо (рис. 1).

Важливою вторинною кінцевою точкою був час до наступного втручання (TTNI), який демонстрував ще більш вражаючі результати. Через 24 місяці 80,3% пацієнтів у групі ворасиденібу не потребували додаткового лікування порівняно з лише 41,4% у групі плацебо. Медіана TTNI для ворасиденібу не була досягнута, тоді як для плацебо становила 20,1 місяця, що підтверджує тривалий клінічний контроль захворювання (рис. 2).

Додаткові вторинні кінцеві точки включали швидкість росту пухлини, яка становила -1,3% у групі ворасиденібу проти 14,4% у групі плацебо. Другим клінічно значущим ефектом був знижений ризик епілептичних нападів у пацієнтів, які отримували ворасиденіб (рис. 3).

Оцінка профілю безпеки показала, що ворасиденіб демонструє прийнятний профіль переносимості. Побічними ефектами ≥ 3 ступеня найчастіше були підвищення рівня аланінамінотрансферази (9,6%) та аспартатамінотрансферази (4,2%). Частота припинення лікування через небажані явища була низькою (3,6% проти 1,2% у групі плацебо), що свідчить про сприятливу переносимість препарату.

Сучасні клінічні рекомендації

Результати дослідження INDIGO змінили підходи до лікування IDH-мутованих гліом 2-го ступеня. Тепер вибір терапевтичної тактики ґрунтується на ретельному оцінюванні індивідуальних характеристик пацієнта та особливостей захворювання (рис. 4).

В тих рідкісних випадках, коли хірургам вдається досягти повної резекції пухлини без залишкових вогнищ на МРТ, найкращою стратегією залишається активне спостереження. У таких випадках ад'ювантна терапія не показана, оскільки ризик раннього рецидиву мінімальний.

Складнішими є випадки з невеликим об'ємом залишкової тканини або рецидивної хвороби. Саме тут ворасиденіб знайшов своє місце як терапія першої лінії. Особливо це стосується молодих пацієнтів із повільно прогресуючими пухлинами, коли головна мета – якомога довше відтермінувати променеву та хіміотерапію з її потенційними довгостроковими наслідками.

Водночас пацієнти високого ризику потребують більш агресивного підходу. Коли є ознаки можливої трансформації до вищого ступеня злості, значний об'єм залишкової пухлини або швидке прогресування, стандартна комбінація променевої терапії з хіміотерапією залишається оптимальним вибором.

Поява ворасиденібу знаменує собою нову віху в лікуванні дифузних гліом з IDH-мутаціями, відкриваючи принципово нові терапевтичні можливості. Вперше клініцисти отримали ефективний таргетний препарат, який дає змогу тривало контролювати захворювання при оптимальній переносимості, істотно покращуючи якість життя пацієнтів.

Отже, IDH-мутації відіграють фундаментальну роль в онкогенезі та прогресуванні дифузних гліом, визначаючи окрему біологічну підгрупу пухлин. Розуміння патогенетичних механізмів IDH-мутованих гліом відкрило нові терапевтичні можливості в нейроонкології.

Результати дослідження INDIGO демонструють клінічну ефективність ворасиденібу у дорослих та педіатричних пацієнтів ≥ 12 років з астроцитомою або олігодендрогліомою 2-го ступеня з мутацією IDH1 чи IDH2 після хірургічного втручання, зокрема проведення біопсії, субтотальної або тотальної резекції. Препарат значно знижує швидкість росту пухлини та істотно подовжує ВБП. Важливо зазначити, що тривале лікування ворасиденібом не впливає на якість життя, що підтверджує безпечність препарату для довгострокової терапії.

Додатковою перевагою ворасиденібу є покращення контролю епілептичних нападів і відтермінування потреби в променевій терапії і цитотоксичній хіміотерапії, що особливо важливо для молодих пацієнтів з огляду на потенційні довгострокові побічні ефекти цих втручань.

Впровадження ворасиденібу в клінічну практику знаменує початок ери персоналізованої таргетної терапії IDH-мутованих гліом, забезпечуючи новий стандарт лікування для цієї специфічної підгрупи пацієнтів з оптимальним балансом ефективності та переносимості.

Підготувала **Олена Речмедіна**

Підготовлено на замовлення ТОВ «Серв'є Україна».

OncoST-NonP-C1-2 (2025-2027, 2 years)-43



Віддані
терапевтичному
прогресу
задня задоволення
потреб пацієнтів

Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна».
04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.
Тел.: (044) 490-34-41. За додатковою інформацією
відвідайте сайт: www.servier.ua.
Copyright © 2023
ТОВ «Серв'є Україна».
OncoST-NonP-C1-2
(2024-2026, 2 years)-33

SERVIER
moved by you

①

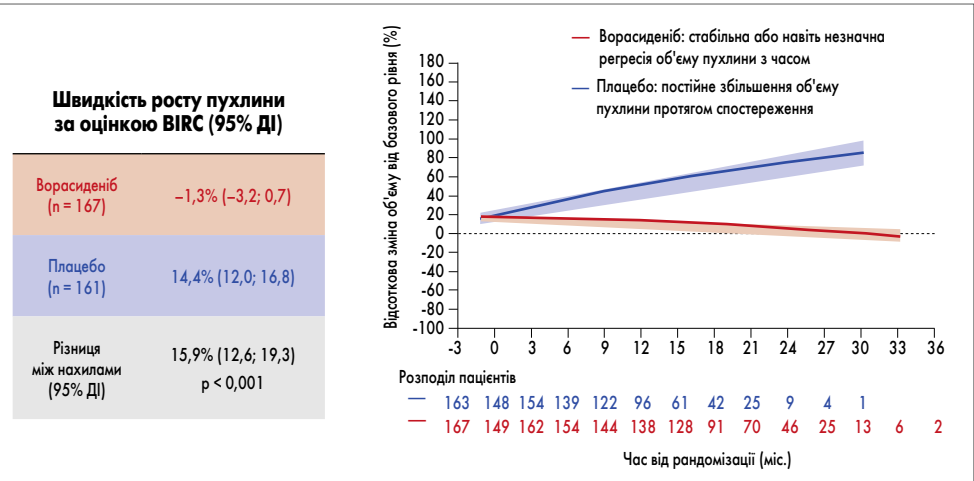


Рис. 3. Ключова вторинна кінцева точка: швидкість росту пухлини за об'ємом

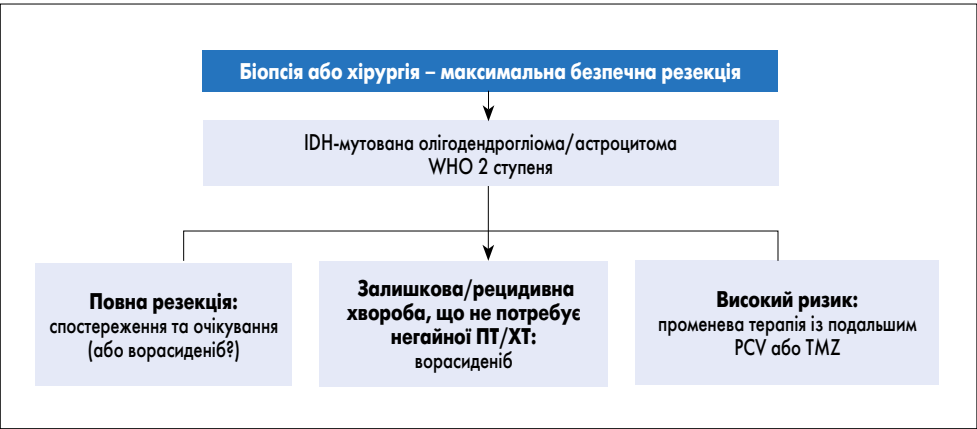


Рис. 4. Роль ворасиденібу у лікуванні IDH-мутованих гліом (de la Fuente J. et al., 2024)

WHO – Всесвітня організація охорони здоров'я; ПТ/ХТ – променева терапія/хіміотерапія; PCV – прокарбазин, ломустин (CCNU), вінкристин; TMZ – темозоломід.

КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»

РЕЙТИНГ ★★★★★



ЗАМОВИТИ КНИГУ
[HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK](https://health-ua.com/landing/book)



Акситиніб: сучасні докази та виклики доступності в Україні



О.Е. Стаховський

Метастатичний нирково-клітинний рак (мНКР) залишається однією з найскладніших нозологій в онкоурології. За останні два десятиліття терапевтичний ландшафт суттєво змінився завдяки впровадженню таргетних препаратів та імунотерапії. Водночас, попри наявність нових можливостей, доступ українських пацієнтів до сучасного лікування значно відстає від міжнародних стандартів. Коли йдеться про доступність, певна річ, маємо на увазі державне відшкодування дороговартісних препаратів першої лінії терапії.

Актуальність проблеми

На практиці державні закупівлі концентруються переважно на сунітинібі, який тривалий час був основним препаратом для лікування мНКР. Коли його почали закуповувати Медичні закупівлі України і пацієнти з IV стадією хвороби отримали хоч якусь надію, це стало величезним досягненням. Проте численні міжнародні дослідження довели, що комбінація акситинібу з імунотерапією (пембrolізумабом) в першій лінії терапії демонструє вищу ефективність і сприятливіший профіль безпеки. Така диспропорція призводить до того, що українські лікарі, володіючи новітньою інформацією, змушені працювати за застарілими схемами.

Біологічні основи дії акситинібу

Акситиніб — це високоселективний інгібітор тирозинкінази VEGFR-1, VEGFR-2 та VEGFR-3. Мішенню препарату є ангиогенез, ключовий процес у прогресуванні нирково-клітинного раку. Завдяки більшій селективності порівняно з іншими інгібіторами тирозинкінази акситиніб забезпечує ефективніше блокування сигнальних шляхів ангиогенезу, що підтверджено і доклінічними, і клінічними дослідженнями.

Особливістю акситинібу є його передбачуваний фармакокінетичний профіль, що дає змогу індивідуалізувати дозування залежно від переносимості, водночас зберігаючи високу ефективність.

(2019) поєднання акситинібу з пембrolізумабом забезпечило медіану ВБП 15,1 проти 11,1 місяця для сунітинібу, а ЧОВ сягнула 59,3%. Подібні результати продемонструвало дослідження JAVELIN Renal 101, де акситиніб у комбінації з авелумабом перевершив сунітиніб за ключовими показниками (рис. 1, 2).

Практичні аспекти безпеки

Акситиніб має прогнозований профіль токсичності: найчастіше спостерігається артеріальна гіпертензія, діарея, втомлюваність, зниження апетиту. Побічні ефекти переважно контрольовані завдяки корекції дози чи призначенню супутньої терапії (табл. 2).

На відміну від сунітинібу, акситиніб рідше асоціюється з вираженою мієлотоксичністю і шлунково-кишковими ускладненнями. Це дає змогу довший час підтримувати пацієнта на терапії без зниження якості життя.

Складнощі із доступністю в Україні

Основна проблема української онкології сьогодні полягає не в наявності доказової бази, а у фінансовій

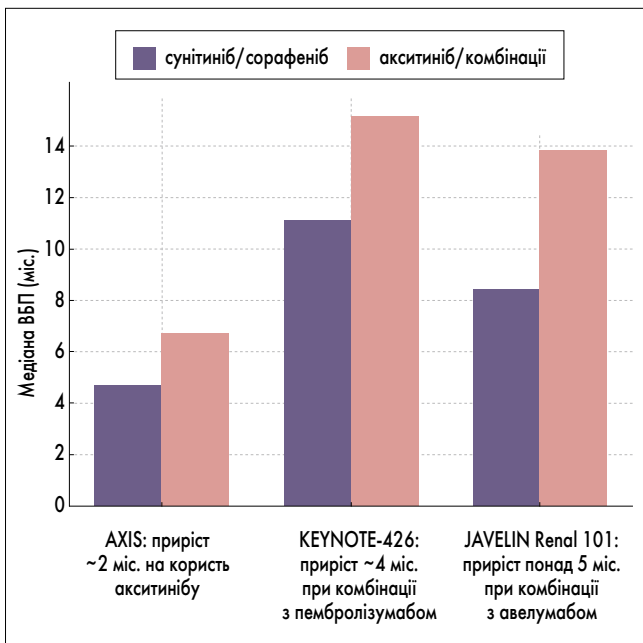


Рис. 1. Порівняння ВБП у пацієнтів за результатами досліджень акситинібу і сунітинібу

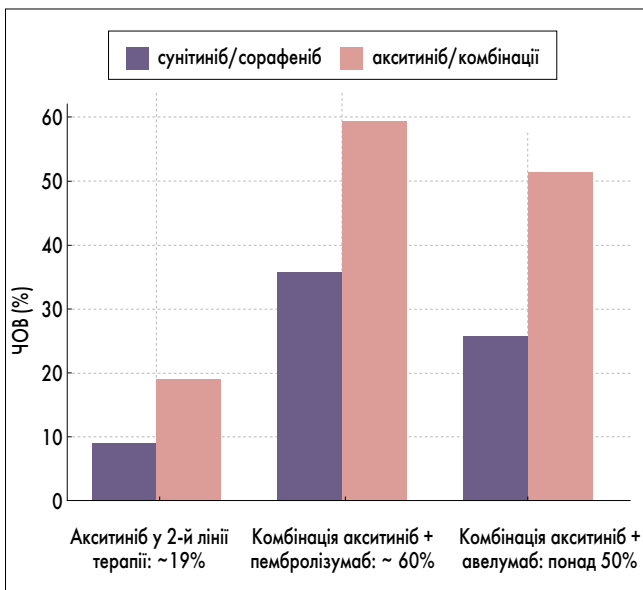


Рис. 2. Порівняння ЧОВ у пацієнтів при лікуванні акситинібом або сунітинібом за результатами досліджень

Доказова база

У дослідженні AXIS (2011) акситиніб продемонстрував статистично значущу перевагу над сорафенібом. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) становила 6,7 проти 4,7 місяця, а частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) — 19 проти 9% (табл. 1). Ці результати закріпили за акситинібом статус препарату другої лінії терапії.

Подальші зміни відбулися завдяки комбінаціям акситинібу з імунотерапією. У дослідженні KEYNOTE-426

Таблиця 1. Порівняння ефективності акситинібу та інших схем

Дослідження	Порівняння	Медіана ВБП (міс.)	ЧОВ (%)	Висновки
AXIS (2011)	Акситиніб vs сорафеніб	6,7 vs 4,7	19 vs 9	Перевага акситинібу у 2-й лінії терапії
KEYNOTE-426 (2019)	Акситиніб + пембrolізумаб vs сунітиніб	15,1 vs 11,1	59,3 vs 35,7	Перевага комбінації
JAVELIN Renal 101 (2018)	Акситиніб + авелумаб vs сунітиніб	13,8 vs 8,4	51,4 vs 25,7	Краще у комбінації

Таблиця 2. Профіль побічних ефектів акситинібу

Побічна реакція	Частота (будь-який ступінь)	Частота (≥ 3 ступеня)	Коментар
Артеріальна гіпертензія	~40-45%	15-20%	Найчастіший побічний ефект
Діарея	~35%	5-7%	Переважно контрольована
Втомлюваність	~30-35%	5-8%	Можливе зниження дози
Зниження апетиту	~20-25%	< 5%	Корекція харчування
Дисфонія	~25%	< 1%	Зазвичай легка
Дерматологічні прояви	~15%	< 2%	Добре контрольовані
Підвищення печінкових ферментів	~10-12%	2-3%	Зазвичай дозозалежне

токсичності більшості інноваційних сучасних препаратів. Державні програми орієнтовані на закупівлі сунітинібу, що значно обмежує можливості лікарів. Унаслідок цього пацієнти отримують лікування, яке вже поступається світовим стандартам. З іншого боку, важко очікувати, що в країні, де триває війна, можливо сподіватися на зміни в державних програмах, які вже відбуваються в інших країнах Європейського Союзу, де акситиніб і пембrolізумаб є основними варіантами вибору лікарів (табл. 3).

Висновки міжнародних настанов

Європейське товариство медичної онкології (ESMO) та Національна онкологічна мережа США (NCCN) однозначно рекомендують у складі комбінацій у першій лінії та як опцію у другій лінії терапії.

Наявність у переліках цих авторитетних організацій підтверджує доказову ефективність препарату та його значення для сучасної практики.

На замітку лікарю

- Акситиніб довів свою перевагу над сорафенібом у другій лінії терапії.
- У комбінації з імунотерапією (пембrolізумабом) має вищу ефективність, ніж сунітиніб у першій лінії терапії.
- Профіль токсичності прогнозований і контрольований.
- Основна проблема в Україні — **неможливість швидкого переходу до державного відшкодування комбінацій таргетів з імунопрепаратами через війну та високу вартість.**

Висновок для практики

Сьогодні за умов доступності для лікарської спільноти препарату сунітиніб є спроби доєднати його до пембrolізумабу, щоб відобразити комбінацію імунотерапії і таргетної терапії. На жаль, немає доказової бази її використання, і лише комбінація пембrolізумаб + акситиніб показала свою високу ефективність в першій ліній терапії мНКТ (табл. 4). В умовах державної онкологічної служби пацієнти мають бути проінформовані про клінічну перевагу комбінації акситинібу з пембrolізумабом над сунітинібом, який сьогодні є основним таргетним препаратом лікарів-онкологів в державному секторі медицини.

Дані з KEYNOTE-426 (Motzer R.J. et al., NEJM 2019).



Таблиця 3. Доступність акситинібу в різних країнах			
Країна/Регіон	Статус	Програми відшкодування	Коментар
США (FDA)	Зареєстрований	Так	Використовується у 2-й та 1-й лінії терапії
ЄС (EMA)	Зареєстрований	Так	Є стандартом терапії
Велика Британія (NICE)	Зареєстрований	Так	Рекомендований NHS
Канада	Зареєстрований	Так	Фінансується за провінціями
Україна	Зареєстрований	Обмежено	Закупівлі зосереджені на сунітинібі
Польща	Зареєстрований	Так	Входить у реімбурсацію
Ізраїль	Зареєстрований	Так	Використовується за міжнародними протоколами

Таблиця 4. Порівняння результатів KEYNOTE-426 (пембrolізумаб + акситиніб) і сунітинібу		
Показник	Пембrolізумаб + акситиніб	Сунітиніб
N (кількість пацієнтів)	432	429
Загальна виживаність (12 міс., %)	89,9	78,3
Загальна виживаність (24 міс., %)	74,4	66,0
Медіана загальної виживаності	Не досягнуто	35,7 міс.
Виживаність без прогресування (медіана, міс.)	15,1	11,1
Частота об'єктивної відповіді (%)	59,3	35,7
Повна відповідь (%)	5,8	1,9
Тривалість відповіді (медіана, міс.)	23,5	15,9
Побічні явища (ступінь ≥ 3, %)	75,8	70,6

Акситиніб-Віста

акситиніб 5 мг

Терапія першої лінії місцево-поширеної або метастатичної нирково-клітинної карциноми стає більш доступною*

Форма випуску: таблетки, вкриті плівковою оболонкою 5 мг, № 56.
Склад: діюча речовина: акситиніб; 1 таблетка містить 5 мг акситинібу.
Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Іспанія

Фармакотерапевтична група: протипухлинні та імуномодулюючі засоби. Протипухлинні засоби. Інгібітори протейнінази. Інгібітори тирозинкінази рецептора судинного ендотеліального фактора росту. Акситиніб. Код АТХ L01EK01. **Механізм дії:** Акситиніб є потужним і селективним інгібітором тирозинкінази рецепторів фактора росту ендотелію судин (СЕФР-1, СЕФР-2 та СЕФР-3). **Показання:** лікарський засіб Акситиніб-Віста показаний для лікування поширеної нирковоклітинної карциноми (НКТ) у разі, якщо попередній курс системного лікування виявився неефективним. **Спосіб застосування та дози:** рекомендована початкова доза акситинібу становить 5 мг двічі на добу. Інтервали між прийомами доз акситинібу повинні бути приблизно 12 годин; лікарський засіб можна застосовувати незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакодинаміка»). Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. У разі розвитку блювання після прийому дози або у разі пропуску прийому дози не потрібно приймати додаткову дозу. Слід прийняти наступну призначену дозу у звичайний час. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до акситинібу або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Побічні реакції.** Найбільш клінічно значущі побічні реакції детально описані у розділі «Особливості застосування», а саме: серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, дисфункція щитовидної залози, артеріальна тромбоемболія, венозна тромбоемболія, порушення функції печінки, кровотеча, перфорація шлунково-кишкового тракту та утворення фістул, синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії (СЗОЛ), протеїнурія та підвищення рівня печінкових ферментів. Оскільки клінічні дослідження проводять у дуже варіабельних умовах, частоту побічних реакцій, зареєстрованих під час клінічних досліджень лікарського препарату, не можна безпосередньо порівняти з частотою побічних реакцій, що виникали під час клінічних досліджень іншого препарату; також ця частота може не відображати тієї, що спостерігається у клінічній практиці. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 7 таблеток у блістері; по 8 блістерів у паці з картону. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП UA/20632/01/02.

* NCCN Guidelines Version 3.2025 Kidney Cancer NCCN Evidence Blocks™. Інформація про лікарський засіб призначена тільки для медичних і фармацевтичних працівників для використання в професійній діяльності та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Є протипоказання і побічна дія. Перед використанням (призначенням) лікарського засобу Акситиніб-Віста необхідно ознайомитись з повною версією інструкції для його медичного застосування.

і

М. Новосільська, лікар-дерматоонколог, трихолог, науковець, авторка дитячої книжки «Де моє хутро?»

Вересень — місяць обізнаності про дитячий рак: підтримка через втрату волосся



Вересень у світі присвячений обізнаності про дитячий рак. Однак варто говорити не лише про лікування, а і про емоційний бік хвороби. Випадіння волосся під час хіміотерапії часто завдає болю дитині, бо воно — символ здоров'я, краси, ознака її індивідуальності. Коли волосся зникає, дитина бачить у дзеркалі не свою усмішку, а страх в очах. У цей момент підтримка здатна повернути їй внутрішню силу.



Чому волосся випадає при лейкемії і загалом при будь-якому раку

Випадіння волосся під час лікування онкології називається хіміотерапевтичною алопецією. Це не наслідок самого раку, а результат дії цитостатичних препаратів, які використовують для знищення злоякісних клітин.

Механізм впливу на клітини:

- хіміепрепарати діють на клітини із дуже швидкою діяльністю;
- злоякісні клітини (наприклад, у лейкемії) мають високу швидкість поділу, тому є мішенню лікування;
- в організмі є й інші клітини із швидким поділом, зокрема клітини волоссяних фолікулів, слизової оболонки рота й кишечника, клітини кісткового мозку;
- коли хіміотерапія пошкоджує фолікули, волосся переходить із фази зростання (анагену) у фазу випадіння (катаген і телоген) значно швидше, ніж за нормальних умов.

Терміни появи алопеції:

- випадіння волосся зазвичай починається через 2-4 тижні після старту лікування;
- іноді — вже після другого циклу хіміотерапії;
- пік інтенсивності припадає на 1,5-2 місяці від початку терапії.

Фактори, від яких залежить ступінь випадіння волосся

Тип препарату. Препарати з групи антрациклінів (доксорубіцин, епірубіцин), таксанів (паклітаксел, доцетаксел) та алкілюючих агентів (циклофосфамід) найчастіше спричиняють повну алопецію.

Доза. Високі дози препаратів збільшують ризик повної втрати волосся.

Комбінація ліків. Поєднання кількох цитостатиків у схемі лікування майже завжди призводить до випадіння волосся.

Шлях введення. Внутрішньовенне введення зазвичай має більш виражений ефект, ніж пероральне.

Тривалість лікування. Чим довший курс, тим сильніше уражаються фолікули.

Які ділянки тіла втрачають волосся:

- найчастіше це голова;
- у багатьох дітей і дорослих випадають також брови, вій, волосся на руках, ногах і тулубі;
- повна втрата волосся (тотальна алопеція) трапляється приблизно у 65-85% пацієнтів, які отримують високодозову поліхіміотерапію.

Що варто знати батькам про відновлення волосся

Батьки рідко звертаються до дерматологів чи інших фахівців, щоб відновити волосся дитини, хоча існують протоколи та програми з реконструкції волосся, які б допомогли правильно підготуватися до цього процесу, зміцнити і захистити фолікули, швидше пройти реабілітацію після хіміотерапії.

Чому відростає нове волосся:

- ураження фолікулів зазвичай є тимчасовим;
- після завершення терапії клітини волоссяної цибулини поступово відновлюються;
- відростання волосся починається через 2-3 місяці, а протягом року досягає попереднього стану у більшості дітей;
- нерідко відростає волосся набуває іншого кольору чи структури — наприклад, стає хвилястим або світлішим.

Додаткові методи зменшення випадіння

Охолоджувальні шапки (scalp cooling systems) під час хіміотерапії знижують кровообіг у шкірі голови, тимчасово обмежуючи кількість препарату, що потрапляє у фолікули.

Цей метод знижує ризик алопеції приблизно на 40-60% (залежно від схеми лікування). Він уже використовується в США та ЄС.

Сучасна медицина дає дітям шанс зберегти своє волосся і водночас впевненість.

Як втрата волосся впливає на дитину

Для дітей, особливо підлітків, волосся — не просто елемент зовнішності, а частина індивідуальності: його колір, довжина, стиль зачіски стають способом самовираження, належності до групи однолітків

і навіть формою контролю над власним тілом. Коли через хіміотерапію воно випадає, вони можуть відчувати втрату не лише естетичного образу, а й частини себе.

Психологічний вплив

- Сором і відчуження.** Дитина уникає дзеркал, не хоче виходити на вулицю, спілкуватися з друзями.
- Зниження самооцінки.** Втрата волосся часто сприймається як видима ознака хвороби, яку складно приховати.
- Тривожність і депресивні реакції.** Для підлітків особливо важливо почуватися, як усі, а зовнішні зміни провокують сильний стрес.
- Проблеми зі шкільною адаптацією.** Насмішки, жарти або надмірне співчуття однолітків теж травмують.

Згідно із дослідженнями, понад 60% дітей на хіміотерапії вважають випадіння волосся найбільшчим побічним ефектом лікування — більш значущим, ніж нудота чи втома.

Реакція батьків

Для батьків це теж випробування. Вони бачать страждання дитини й водночас переживають власні емоції — страх, провини, безсилля. Часто саме реакція мами чи тата стає для дитини вирішальною:

- якщо батьки не приховують співчуття («я бачу, що тобі важко, і це нормально»), дитина відчуває підтримку;
- якщо намагаються применшити її переживання («нічого страшного, це ж тільки волосся») — дитина відчуває самотньою у своєму горі.

Практична підтримка

Важливу роль відіграють дії, які повертають дитині відчуття контролю над ситуацією:

- вибір головного убору** — капелюшок, бандани, шапки чи навіть яскравої перуки;
- догляд за шкірою голови** — м'які шампуні, зволоження, захист від сонця;
- створення комфортного середовища** — коли в сім'ї немає табу на розмови про зовнішність, а є ніжне прийняття.

Ці прості кроки допомагають дитині не лише впоратися з фізичними змінами, а знову відчути себе унікальною і привабливою.

Довідково

Про Мирославу Новосільську. Лікар-дерматоонколог, трихолог, хірург із пересадки волосся; засновниця мережі VLOSSY та клініки Novosilska Clinic в Україні та США; президент Української асоціації хірургічного відновлення волосся; співзасновниця Global Hair Loss Summit (США), член Міжнародної асоціації хірургічного відновлення волосся (ISHRS); авторка понад 17 наукових публікацій і патенту в галузі лікування шкіри голови. У 2022 р. отримала відзнаку Світового конгресу ISHRS у Панамі.

Її книга «Де моє хутро?» — перший емоційний посібник для дітей, які стикаються із втратою волосся.

Мирослава поєднує науку, медичну практику й соціальне підприємництво. Її місія — допомогти дітям і дорослим знову повірити в себе.



М. Новосільська

Історія 12-річної Оленки

Дівчинка лікувалася від лейкемії та після курсу хіміотерапії повністю втратила волосся. Оленка соромилася цього, тому не виходила з дому:

«Мене вперше побачили без перуки, і я перелялася... Але коли медсестра подарувала мені книжечку про Коржика — це було, мов обійми».

Цей маленький песик з книжки «Де моє хутро?» підбадьорив дівчинку, повернувши їй впевненість.

Згодом волосся почало відростати — темніше, кучеряве. Гнітючий настрій зник, а коли друзі почали робити компліменти — на обличчі Оленки знову з'явилася усмішка.

«Де моє хутро?» — книжка, що лікує

Втрата волосся — один із найбільш болючих моментів для дитини та її батьків. Саме тому з'явилася книжка «Де моє хутро?» — перший терапевтичний посібник для дітей з алопецією і тих, хто проходить хіміотерапію.

Головний герой — песик Коржик — втрапив хутро, але не впав у розпач. Він стає другом для дітей із подібним досвідом. Казка пояснює мовою серця: навіть без хутра чи волосся ти залишаєшся унікальним і гідним любові.

Проект «Де моє хутро?» — міжнародна благодійна ініціатива, завдяки якій у лікарнях, школах, онкоцентрах та реабілітаційних закладах Польщі, України, США та інших країн поширюються книжки. Ви також можете доєднатися до нашої благодійної місії та допомогти тим, кому потрібна підтримка.

Заключне слово

Коли дитина втрачає волосся, вона не повинна падати духом. Волосся відростає. Але слід пам'ятати — їй вкрай потрібна допомога і віра, що її не покинуть у біди напризволяще.

Я бачу, як дітей гнітить втрата волосся. Саме тому створила казку «Де моє хутро?» — історію, яка дарує впевненість, усмішку і надію. Якщо дитина тримає в руках книжку, що поділяє її біль, — вона вже не самотня. А отже, сильна.



@ALOPECIABOOK

І.В. Вельма, лікар-онколог, Г.В. Козак, лікар-онколог, Л.П. Постоленко, лікар-радіолог, Центр онкології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ)

Моноterapia трифлуридином/типірацилом (Лансурф®) як опція вибору для лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком

Колоректальний рак (КРР) залишається однією з провідних причин смертності від злоякісних новоутворень у світі та Україні. Згідно з даними канцер-реєстру, в нашій країні щороку діагностується до 12 тисяч нових випадків КРР. У значній частини пацієнтів захворювання виявляють уже на метастатичній стадії, коли можливості радикального лікування обмежені. Стандартні підходи до системної терапії метастатичного колоректального раку (мКРР) передбачають застосування подвійних комбінацій цитостатиків у поєднанні з таргетною терапією (анти-VEGF або анти-EGFR агентами), проте у пацієнтів із вираженою супутньою патологією такі схеми часто є непереносимими або протипоказаними.

Більшість рандомізованих клінічних випробувань, на яких базуються сучасні рекомендації, проводять за участі високо-селективних груп пацієнтів із добрим соматичним статусом (ECOG 0-1) і без виражених супутніх патологій. Пацієнтів із вираженими порушенням функції нирок або печінки, серцево-судинними ускладненнями переважно не залучають до участі в дослідженнях. Це обмежує можливість прямого перенесення отриманих результатів у реальну клінічну практику, де значна частина хворих має коморбідність.

Рак — це діагноз, а не вирок. Ця фраза для нашої команди — не просто гасло, а щоденна практика і праця.

Коморбідні стани в реальній практиці істотно впливають на вибір протипухлинної терапії та її переносимість. У таких випадках пацієнти потребують індивідуалізованого підходу з урахуванням функціонального статусу, характеру перебігу супутніх захворювань, особливостей фармакокінетики онкологічних препаратів і потенційних взаємодій з іншими лікарськими засобами. Після прогресування захворювання на першій і другій стандартних лініях лікування актуальним залишається питання вибору подальшої терапії. Основна мета лікування пацієнтів із мКРР полягає не лише в продовженні життя, а й у збереженні його якості. Пацієнти мають залишатися активними, якнайдовше зберігати свій функціональний статус, повноцінно жити поза межами медичних закладів — поруч із родиною, друзями, у своєму звичному середовищі.

У нашій клініці щорічно отримують хімієтерапію понад 100 пацієнтів із мКРР.

Ми активно використовуємо поліхімієтерапію, таргетну та імунотерапію, а також хірургічне і локорегіональне лікування (радіохірургія, абляція, емболізація) метастазів. Особливу увагу приділяємо коморбідним пацієнтам, які прогресують після стандартних ліній лікування. В таких випадках разом із пацієнтом і його родичами ми обговорюємо наявні можливості й обмеження

подальшого лікування, враховуємо очікування пацієнта від терапії. В умовах пандемії COVID-19, в період 2020–2021 рр., та із запровадженням в Україні воєнного стану в 2022 р. більш актуальними стали побажання пацієнтів і членів їхніх родин зменшити частоту відвідувань медичного закладу.

Під час підбору опцій для лікування мКРР ми орієнтуємось на актуальні версії міжнародних настанов Національної онкологічної мережі США (NCCN) і Європейського товариства медичної онкології (ESMO). Серед опцій, які можуть бути запропоновані для лікування, завжди розглядаємо і обговорюємо з пацієнтами доступні в Україні пероральні форми, зокрема трифлуридин/типірацил (Лансурф®).

В цій публікації на прикладі двох клінічних випадків ми представляємо наш власний досвід застосування трифлуридину/типірацилу у коморбідних пацієнтів із мКРР в умовах реальної клінічної практики.

Клінічний випадок № 1

Пацієнтка Б., 75 років, ECOG 1-2. Діагноз встановлено у 2010 р.: карцинома печінкового кута товстої кишки третьої клінічної групи, стадія рT3pN2M0. Хірургічне лікування включало правобічну геміколектомію, виконану 15 липня 2010 р., із подальшим проведенням ад'ювантної поліхімієтерапії за схемоюXELOX. Особливістю клінічного перебігу була виражена загальна реакція на введення оксаліплатину з розвитком вегетативних реакцій, підвищенням артеріального тиску та кардіалгією, що обмежувало можливості застосування стандартних схем поліхімієтерапії.

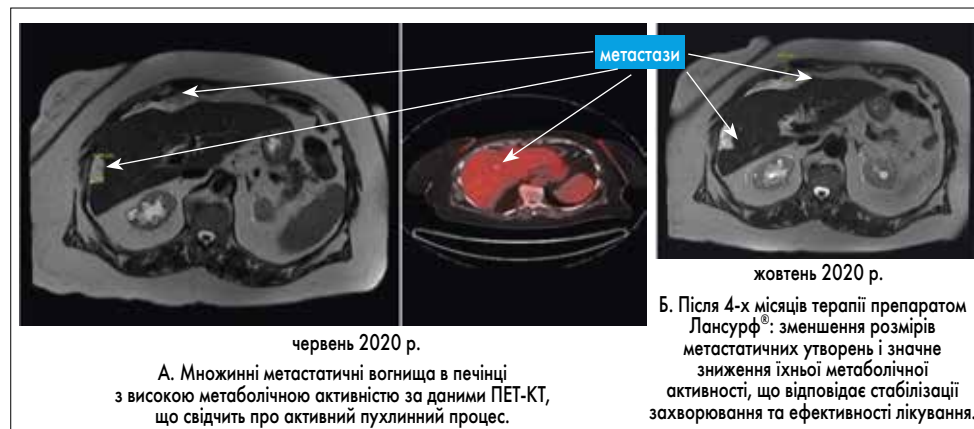


Рис. 1. Динаміка метастатичного ураження печінки за даними ПЕТ до та під час лікування препаратом Лансурф®

Перший рецидив захворювання діагностовано у грудні 2011 р. як метастатичне ураження легень. Пацієнтці проведено атипову резекцію сегментів S3, S5, S6 легень із подальшою поліхімієтерапією капецитабіном, що дало змогу досягти тривалої ремісії протягом восьми років.

У 2019 р. зафіксовано друге прогресування захворювання із появою метастазів у печінці (ПГЗ — mts муцинопродукуючої карциноми, KRAS мутована, Her2new(-), MSS). Розпочато лікування капецитабіном у монорежимі. Подальше прогресування підтверджено даними позитронно-емісійної томографії від 4 червня 2020 р. Супутня патологія характеризувалася значним поліморбідним фоном. Ендокринологічні порушення включали цукровий діабет другого типу середнього ступеня важкості з діабетичною нефропатією, полінейропатією та ангіопатією, ожиріння третього ступеня та компенсований гіпотиреоз. Ниркова патологія представлена прогресуючою нирковою недостатністю четвертої стадії зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до 26–31 мл/хв, хронічним інтерстиціальним нефритом із латентним перебігом, вторинною гіперурикемією та подагрою.

Кардіоваскулярна патологія включала ішемічну хворобу серця з дифузним кардіосклерозом, минушу блокаду лівої ніжки пучка Гіса, гіпертонічну хворобу третьої стадії другого ступеня високого ризику (ризик 4) та серцеву недостатність ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (функціональний клас ІІ за NYHA). Додатково діагностовано анемію хронічного захворювання та хронічний панкреатит у стадії ремісії.

Третя лінія терапії препаратом Лансурф® була розпочата у червні 2020 р. На фоні



І.В. Вельма



Г.В. Козак



Л.П. Постоленко

монохімієтерапії препаратом Лансурф® протягом 8 циклів досягнуто стабілізації процесу тривалістю 9,5 місяця. Лікування було припинено у лютому 2021 р. через прогресуюче погіршення ниркової функції. Пацієнтка демонструє приклад багаторічного анамнезу КРР із наявною значною супутньою патологією, що обмежувала наші можливості застосування стандартної поліхімієтерапії.

Застосування препарату Лансурф® в монотерапії дало змогу досягти тривалої стабілізації метастатичного процесу, підтримувати функціональний стан пацієнтки ECOG PS 1 протягом всього періоду лікування (рис. 1).

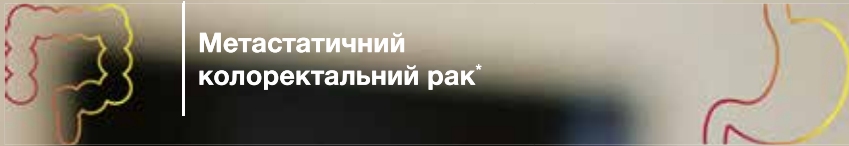
Клінічний випадок № 2

Пацієнтка Б., 63 роки, ECOG 0-1. Анамнез захворювання ведеться з 2016 р., однак первинне звернення до медичних закладів відбулося лише у 2018 р. Пацієнтка не курить, має супутню артеріальну гіпертензію в анамнезі.

Діагноз встановлено у жовтні 2018 р.: аденокарцинома висхідного відділу товстої кишки четвертої клінічної стадії T3N1M1 із метастатичним ураженням печінки і легень, третій ступінь злоякісності (G3). Захворювання характеризувалося асимптоматичним перебігом із збереженням функціонального статусу ECOG PS 0-1.

Лікування розпочато у жовтні 2018 р. із призначення першої лінії поліхімієтерапії за схемою FOLFOX протягом 6 циклів. Токсичність першої лінії включала нейтропенію першого ступеня та периферичну полінейропатію помірного ступеня вираженості.

Продовження на стор. 21.



Метастатичний
колоректальний рак*

Метастатичний
рак шлунка*

Більше часу

для важливих моментів

Матеріал для спеціалістів сфери охорони здоров'я.
Призначений для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах 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 півковою 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 ракові клітини трифлуридин фосфорилюється 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*: Колоректальний рак. Лансурф показаний у комбінації з бевацизумабом для лікування дорослих пацієнтів з метастатичним колоректальним 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 колоректальним 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.
ОСОБЛИВОСТІ 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 заходів, 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 підгрупах 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 легкою 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 лактози або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат. ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ*: 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. ЗАДІЙСТВ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІ ПРИ КЕРУВАНІ 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 (ПППТ). 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. Допускається одноразове зниження дози 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 колоректального 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, гіпоальбумінемія, дисгевзія, 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, пірексія, 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, гіпофосфатемія, 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 сечовивипускання, 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, гіпернатріємія, відчуття печіння, дизестезія, гіперестезія, гіпостезія, неприємність, 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, запих із рота, букальний поліп, геморагічний ентероколіт, кровоточивість ясен, езофагіт, періодонтит, прокталгія, рефлюксний гастрит, розширення жовчних проток, еритема, реакція фоточутливості, ексфоліація 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 півки із ламінованим вологопоглиначем (кальцію оксид); по 2 або 6 блістерів у коробці з картоном пакувального. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ*: За рецептом. ВИРОБНИК*: Лабораторії Серв'є Індастрі/ Les Laboratoires Servier Industrie. Серв'є (Ірландія) Індастрік Лтд/Servier (Ireland) Industries Ltd.

Лансурф® ліцензований для компанії Servier компанією Taiho, розроблений спільно на глобальному рівні і маркетується 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



moved by you



І.В. Вельма, лікар-онколог, Г.В. Козак, лікар-онколог, Л.П. Постоленко, лікар-радіолог, Центр онкології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ)

Моноterapia трифлуридином/типірацилом (Лансурф®) як опція вибору для лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком

Продовження. Початок на стор. 19.

Друга лінія терапії складалася з 10 циклів поліхіміотерапії FOLFIRI в комбінації з бевацизумабом. Токсичні ускладнення другої лінії характеризувалися нейтропенією третього ступеня, діареєю та артеріальною гіпертензією, що потребувало постійного прийому антигіпертензивних препаратів. Зафіксовано значний вплив на якість життя та фізичну активність: розвиток втоми і слабкості під час звичайних фізичних навантажень, необхідність зупинки під час підйому по сходах для відпочинку, труднощі з виконанням домашньої роботи та доглядом за онуками.

Третя лінія терапії включала 13 циклів монотерапії трифлуридином/типірацилом (Лансурф®). Розрахункова доза становила 60 мг двічі на добу, однак з урахуванням фінансових можливостей пацієнтки застосовувалася доза 50 мг двічі на добу замість рекомендованої початкової дози 35 мг/м² двічі на добу з 1-го по 5-й та з 8-го по 12-й день кожного 28-денного циклу. Токсичність третьої лінії обмежувалася корегованою нейтропенією другого-третього

ступеня із мінімальним впливом на якість життя при збереженні функціонального статусу ECOG PS 1.

Пацієнтка із мКРР з ураженням печінки та легень успішно пройшла три послідовні лінії лікування (рис. 2). Незважаючи на побічні ефекти третьої лінії терапії включно із нейтропенією та астеноїзацією, пацієнтка зберігала соціальну активність, продовжувала доглядати за онуками і підтримувала звичайну соціальну взаємодію. Подальше спостереження було припинено у жовтні 2021 р. у зв'язку з виїздом пацієнтки за кордон.

Висновки

Застосування трифлуридину/типірацилу після прогресування захворювання на стандартних лініях лікування дало нам змогу досягти тривалої стабілізації процесу, водночас зберігаючи функціональну активність і прийнятну якість життя у пацієнтів похилого віку із супутньою патологією. Можливість амбулаторного застосування трифлуридину/типірацилу

стає більш актуальною в умовах пандемії і воєнного стану. По-перше, амбулаторний прийом препарату зменшив потребу в частих візитах до стаціонару, що є критично важливо для осіб зі зниженою мобільністю, серцево-судинною патологією, діабетичною полінейропатією та іншими коморбідними станами. Зниження частоти контактів із медичним закладом покращує зручність лікування і зменшує ризик ускладнень (наприклад, інфекцій або флебітів, пов'язаних зі використанням хіміотерапевтичних засобів в парентеральних формах). По-друге, оскільки трифлуридин/типірацил не асоціюється з відомим ризиком кумулятивної нейротоксичності, притаманної оксаліплатині, він стає привабливою опцією для пацієнтів із вже наявною діабетичною полінейропатією. Ця особливість дає змогу уникнути потенційного посилення сенсорної та моторної дисфункції, яка суттєво впливає на якість життя хворих. По-третє, пероральне призначення і пильне лабораторне спостереження полегшують

індивідуалізацію лікування й амбулаторний контроль: дози можна коригувати залежно від вираженості гематологічної токсичності та функції органів.

Практичні міркування

На нашу думку, під час вибору трифлуридину/типірацилу для лікування літніх пацієнтів із коморбідністю слід оцінювати кілька факторів:

- пацієнт здатен самостійно приймати таблетки (перистальтика, здатність ковтати);
- супутня медикаментозна терапія (поліфармація, ризики взаємодії з іншими лікарськими засобами);
- відсутність тяжкого ураження печінки або органної недостатності;
- у пацієнтів старших 75 років (наш власний досвід – вісім пацієнтів віком від 78 до 82 років) спостерігається більш виражена токсичність, особливо астеноїзація;
- планування частішого лабораторного моніторингу на початку лікування і за потреби застосування додаткових підтримувальних заходів (гранулоцитарна підтримка, адаптивна корекція дози).

Ці підходи дають змогу поєднати клінічну ефективність трифлуридину/типірацилу з керованим профілем безпеки у пацієнтів із коморбідністю.

Література

1. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/en>
2. Національний канцер-реєстр України. <http://www.ncru.inf.ua>
3. Van Cutsem E. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-1422.
4. NCCN Guidelines® – Colon Cancer. Version 2.2025.
5. Mayer R.J. et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2015;372(20):1909-1919.

Підготовлено на замовлення
ТОВ «Серв'є Україна»
LSF-C1-2 (2025-2027, 2 years)-64

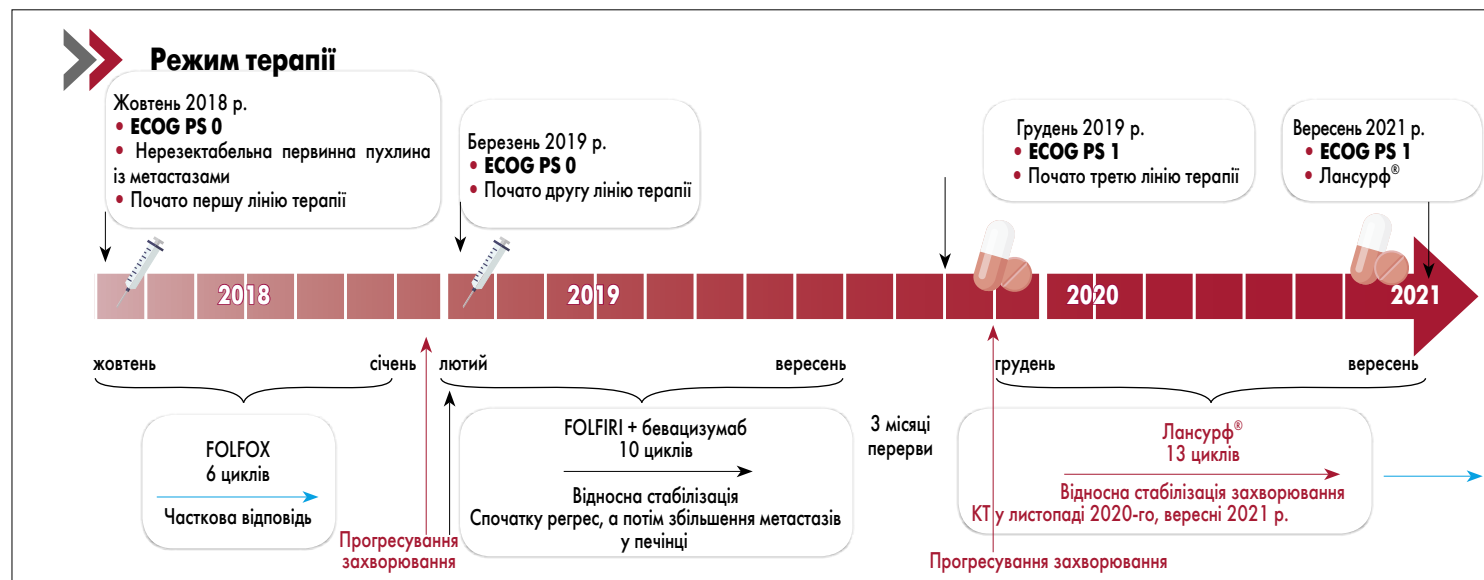


Рис. 2. Динаміка захворювання на фоні терапії (2018-2021)

GI CANCER EXPERT – РЕСУРС ПРАКТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ З ОНКОЛОГІЇ

Міждисциплінарні обговорення
реальних клінічних випадків ведення пацієнтів

Рак
підшлункової
залози

Колоректальний
рак

Рак шлунка

Холангіокарцинома

Практичні рекомендації Вашим пацієнтам
з раком шлунково-кишкового тракту

Програма
«Мій шлях»

Програма
«Моя активність»

Програма
«Мій настрій»

Програма
«Мої бесіди»

Програма
«Моє харчування»



Інформація для професійної діяльності
спеціалістів з охорони здоров'я.
ONC-C1-2 (2025-2027, 2 years)-40

Реєстрація за посиланням:

www.gicancerexpert.com.ua

ТОВ Серв'є Україна, 04070, Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41
Тел. (044) 490-34-41 www.servier.ua. Copyright © 2025. Усі права захищені.

SERVIER
moved by you

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Гемофілія А – рідкісне спадкове порушення згортання крові, обумовлене дефіцитом фактора коагуляції VIII (FVIII). Серед усіх форм гемофілії частка гемофілії А становить 80-85%. Поширеність – 17,1 випадку на 100 тисяч чоловічого населення, з них 6,0 випадку – гемофілія тяжкої форми; поширеність серед новонароджених – 24,6 випадку на 100 тисяч хлопчиків, з них 9,5 випадку – важка форма гемофілії.

Уніфікований клінічний протокол розроблений для забезпечення якості, ефективності та рівних можливостей доступу до медичної допомоги пацієнтів із гемофілією А, створення єдиних принципів щодо профілактики, діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів. У ньому зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам із гемофілією А.

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз. Гемофілія А (класична гемофілія) – спадкова недостатність фактора VIII (FVIII).

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

D66 Спадкова недостатність FVIII.

1.3. Протокол призначений для керівників ЗОЗ та їхніх заступників, фізичних осіб – підприємців, які провадять господарську діяльність із медичної практики та/або мають право на надання реабілітаційної допомоги згідно із законодавством і надають медичну допомогу відповідного виду, лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів: педіатрів, терапевтів, гематологів, імунологів, ортопедів, генетиків, стоматологів, акушерів-гінекологів, лікарів із лікувальної фізкультури, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні первинної та спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із гемофілією.

1.4. Мета протоколу. Забезпечити якість, ефективність та рівні можливості доступу до медичної допомоги людям із гемофілією А на основі доказів ефективності медичних втручань і даних доказової медицини; встановити єдині вимоги щодо профілактики, діагностики та лікування пацієнтів із гемофілією А.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація. Хвороба успадковується через Х-хромосому з мутацією гену *F8*. Певна частка випадків гемофілії А є результатом спонтанних генетичних варіацій у гені *F8*, відтак не всі пацієнти матимуть спадковий анамнез хвороби. Здебільшого хворіють чоловіки, які успадковують змінену материнську Х-хромосому. У жінок захворюваність на гемофілію А (рівень FVIII < 40 МО/дл) – надзвичайно рідкісне явище, переважно обумовлене змінами в обох Х-хромосомах або пошкодженням однієї Х-хромосоми за умов неактивності іншої. Жінка з однією зміненою Х-хромосомою вважається носієм гемофілії А.

Крововиливи, розвиток інгібіторів до FVIII, ускладнення, пов'язані з опорно-руховим апаратом (ОРА), та інші серйозні наслідки хвороби зазвичай виникають у чоловіків, але можуть спостерігатися й у деяких жінок-носіїв. Вони потребують позитивних лікувально-превентивних заходів, що запобігають розвитку ускладнень захворювання.

II. Загальна частина

Гемофілія А – це зчеплене з Х-хромосомою рецесивне захворювання, спричинене дефіцитом функціонального фактора згортання плазми крові VIII (FVIII), який може передаватися у спадок або виникати внаслідок спонтанної мутації.

Дефіцит FVIII проявляється як спонтанний або вторинний після травми геморагічного синдрому і потребує ранньої діагностики, зокрема на пренатальному етапі, із залученням спеціалістів із генетичної діагностики і планування сім'ї та позитивних лікувально-превентивних заходів, що попереджають розвиток ускладнень захворювання.

Профілактика з раннього дитячого віку – найкращий спосіб універсальної профілактики для усіх людей із гемофілією (ЛЗГ).

Стандартом лікування усіх пацієнтів із тяжкими формами гемофілії А та пацієнтів середнього ступеня тяжкості з тяжким фенотипом кровотеч є регулярна замісна терапія (профілактика) з використанням плазматичних або рекомбінантних концентратів факторів коагуляції (КФК) зі стандартним або пролонгованим періодом напіввиведення (СПН/ППН), нефакторних або інших гемостатичних препаратів, яку починають у віці до трьох років для попередження кровотеч і запобігання ускладненням, пов'язаним з органами ОРА. Розвиток інгібіторних алоантитіл до FVIII може серйозно ускладнити лікування генетичних випадків.

Важливим є комплексне лікування проявів гемофілії та її ускладнень за участю мультидисциплінарної команди фахівців – оперативне лікування епізодів кровотеч включно з подальшим контролем болю; лікування ускладнень ОРА; профілактика і лікування інгібіторів; лікування супутніх захворювань; догляд за зубами; регулярне соціально-психологічне оцінювання і підтримка.

Проведення регулярного навчання пацієнтів і членів їхніх родин із лікування гемофілії вдома, що має свої особливості, та створення можливостей для цього із дотриманням ухваленого лікарем режиму лікування є невіддільною частиною життя ЛЗГ.

III. Основна частина

Первинна медична допомога

1) Попередження гемофілії А на пренатальному етапі

Положення протоколу. Попередження народження дітей із гемофілією А можливе лише за умови виявлення лікарями загальної практики – сімейними лікарями, лікарями-терапевтами пацієнтів із групи ризику щодо наявності або носійства коагулопатій та направлення таких пацієнтів на консультацію до лікаря-гематолога, лікаря – гематолога дитячого.

Проведення генетичної консультації слід пропонувати облігатним і потенційним носіям, коли вони вже досить дорослі, щоб зрозуміти наслідки встановлення діагнозу та можуть дати згоду на проведення дослідження.

Обґрунтування. На сьогодні не існує можливості вилікування або специфічної профілактики гемофілії А, яка б дала змогу уникнути хвороби. Проте рання діагностика і профілактична замісна терапія позитивно впливають на перебіг захворювання. Зважаючи на рецесивне успадкування мутації гену в Х-хромосомі (X^h), усі доньки чоловіка з гемофілією А будуть гетерозиготними носіями патологічного гену, тоді як сини можуть бути здоровими (якщо успадковують Х-хромосому від здорової матері) або хворими (якщо успадковують X^h від матері-носія); жінки-носії передають хворобу синам (50% ймовірності для плода чоловічої статі, якщо батько здоровий), а через дочок-носіїв (50% ймовірності для плода жіночої статі, якщо батько здоровий) – віддаленим поколінням.

До 30% пацієнтів не мають сімейного анамнезу, що обумовлено спонтанними генетичними варіаціями. Відтак єдиним способом запобігання народженню дітей із гемофілією А є генетичне дослідження носіїв, проведення пренатальної підготовки і пренатальної діагностики. Практична реалізація такого підходу потребує наявності ресурсів, досвідчених фахівців-генетиків, сертифікованої спеціалізованої лабораторії, доступності методів генетичного тестування.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Виявляти групи ризику пацієнтів щодо підозри на наявність коагулопатій відповідно до інформації, наведеної у табл. 3 розділу IV.
- Надавати інформацію особам із груп ризику щодо можливого успадкування захворювання, проявів і перебігу гемофілії.
- Скеровувати осіб із підозрою на гемофілію та потенційних носіїв гемофілії до лікаря-гематолога, лікаря – гематолога дитячого для діагностики, встановлення діагнозу, підбору ефективного лікування і подальшого спостереження впродовж життя.
- Пояснювати пацієнтам/батькам/опікунам, що важливо постійно мати при собі документи з інформацією щодо точного діагнозу, наявності інгібітора, групи крові, резус-приналежності і конкретних рекомендацій у разі кровотечі.

Бажани

- Направляти пацієнтів із групи ризику, які планують стати батьками, на генетичне консультування.

2) Діагностика

Положення протоколу. Діагностичні заходи спрямовані на виявлення у пацієнтів підвищеної схильності до кровотеч з ураженням органів-мішеней. Ймовірність діагнозу збільшується, якщо схожі симптоми (або встановлений діагноз) мали родичі чоловічої статі по лінії матері. Для встановлення клінічного діагнозу гемофілії таких пацієнтів необхідно скерувати на консультацію до лікаря-гематолога/лікаря – гематолога дитячого.

Лікарі, що надають первинну медичну допомогу, лікарі-терапевти, лікарі-педіатри повинні запідозрити гемофілію А чи В у разі наявності аномальних кровотеч гематомного типу з частим ураженням суглобів (рецидивуючі гемартрози) здебільшого у пацієнтів чоловічої статі, які проявляються у віці, коли дитина починає активно рухатися, або крововиливами відразу після народження (при тяжких формах хвороби). У разі легшої форми хвороби ці симптоми можуть з'являтися у дітей старших вікових груп чи дорослих.

Обґрунтування. Обидві хвороби характеризуються подовженням активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Проте подовження АЧТЧ не є специфічним виключно для гемофілії (можливе при хворобі фон Віллебранда (ХфВ), дефіциті факторів XI, XII, прекалікреїну або високомолекулярного кініногену, а також внаслідок застосування гепарину та за наявності вовчакового антикоагулянта).

Визначення активності FVIII у плазмі крові дає змогу диференціювати гемофілію А й гемофілію В і встановити ступінь тяжкості захворювання. Пацієнтам із низькою активністю FVIII показане визначення активності фактора фон Віллебранда (VWF) для диференційної діагностики з ХфВ.

У жінок-носіїв можливі симптоми за умови низьких фенотипових рівнів FVIII (< 50 МО/дл). Зазвичай це аномальні кровотечі після травми або медичних втручань, а також проблеми, специфічні для жінок, – менорагія, дисменорея, післяпологова кровотеча або аномальна кровотеча у перименопаузальному періоді. У таких рідкісних випадках жінка може мати легку, помірну або навіть тяжку форму гемофілії А. У людей із тяжкими формами гемофілії А виникають спонтанні крововиливи, які можуть становити загрозу для життя, що класифіковані відповідно до табл. 2а, 2б, наведених у розділі IV. Процедура діагностики і принципи лікування у жінок такі ж, як у чоловіків.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Клінічний огляд пацієнта:
 - збір скарг (аномальні, надмірні і надто тривалі кровотечі після травм чи медичних втручань, поява синців або гематом непропорційна до травматичного впливу або навіть без очевидної причини, типова локалізація крововиливів (суглоби, м'язи, м'які тканини), переважне ураження осіб чоловічої статі) та детального персонального і сімейного анамнезу пацієнта відповідно до алгоритму (рис. 1);
 - фізикальне обстеження пацієнта для виявлення типових ознак гемофілії А.

- Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові з формулою, визначення протромбінового часу (ПЧ), АЧТЧ.
- Інструментальні обстеження у разі первинного звернення зі скаргами на болі та розпирання у суглобі (для діагностики раннього гемартрозу): ультразвукове дослідження (УЗД) суглоба, рентгенографія суглоба.
- Скерувати пацієнта з підозрою на гемофілію А чи В на консультацію до лікаря-гематолога/лікаря — гематолога дитячого.

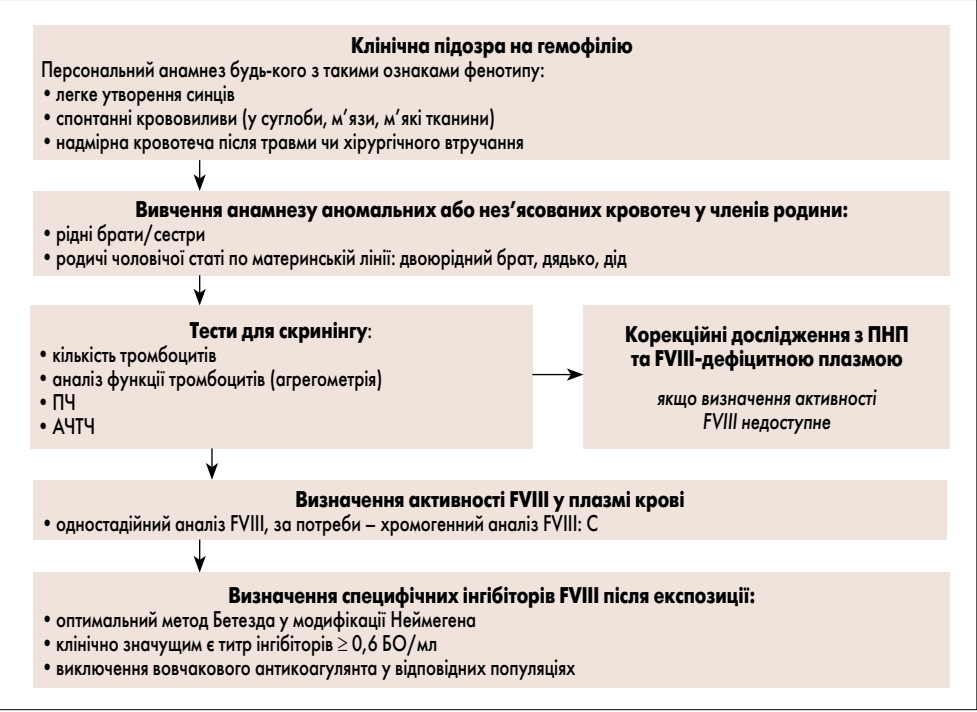


Рис. 1. Алгоритм діагностики гемофілії А
Скорочення: ПНП – пул нормальної плазми; БО – Бетезда одиниця; FVIII: C – активність FVIII.

3) Лікування

Положення протоколу. Лабораторне, генетичне та фізикальне обстеження, встановлення діагнозу і підбір ефективного лікування пацієнтам із гемофілією проводить лікар-гематолог, лікар — гематолог дитячий у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із гемофілією.

Обґрунтування. Доведено, що правильно підібрана супутня медикаментозна терапія та корекція факторів ризику (ФР) покращують довгостроковий прогноз у пацієнтів із гемофілією. Для лікування пацієнта з гемофілією застосовують медикаментозні та немедикаментозні засоби, щоб досягнути максимального зниження сумарного ризику розвитку ускладнень гемофілії, пов'язаних з ОРА, іншими органами і системами, та ефективного лікування супутніх клінічних станів.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Пацієнтові потрібно пояснити особливості перебігу захворювання, необхідність чіткого дотримання призначеного лікування, потенційні побічні дії призначених препаратів і можливі взаємодії лікарських засобів.
- Немедикаментозні методи лікування передбачають надання рекомендацій щодо корекції наявних ФР і модифікації способу життя.
- Медикаментозне лікування супутніх та коморбідних захворювань проводять згідно з чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.
- Слід уникати призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗЗ) (за винятком селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2)), антиагрегантів, антикоагулянтів і здійснення внутрішньом'язових (в/м) ін'єкцій.
- У разі неможливості моніторингу стану пацієнта або підозри щодо виникнення кровотечі пацієнта госпіталізують до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із гемофілією. У критичних ситуаціях пацієнтів із гемофілією направляють до відділень інтенсивної терапії (ВІТ) для надання екстреної медичної допомоги.

Бажані

- Надати пацієнту роздруковану «Пам'ятку для пацієнта (батьків/опікунів дитини) із гемофілією А та носія».
- ЛЗГ та члени їхніх родин/опікуни повинні отримувати належне навчання щодо усіх аспектів допомоги при гемофілії, зокрема щодо профілактики і лікування кровотеч та порушення роботи ОРА, а також стосовно основних навичок самостійного надання допомоги, зокрема щодо розпізнавання кровотечі, самостійного лікування, ведення медичних записів, догляду за зубами та управління ризиками.

4) Подальше спостереження

Положення протоколу. Постійне спостереження проводять усім пацієнтам із гемофілією, а особливо з ускладненим перебігом, для забезпечення профілактики ускладнень. Проведення спостереження потребує тісної співпраці лікарів ЗОЗ, що надають первинну та спеціалізовану медичну допомогу, а також лікарів — гематологів дитячих і лікарів-гематологів, які лікують дорослих пацієнтів, для забезпечення наступності у лікуванні. Лікар загальної практики — сімейний лікар сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій фахівців і проводить моніторинг стану для попередження або запобігання прогресуванню ускладнень. **Обґрунтування.** Досягнення і підтримка цільового рівня факторів коагуляції потребує постійного лікарського спостереження з регулярним контролем виконання пацієнтом рекомендацій щодо лікування, необхідної корекції лікування (за необхідності), дотримання графіка необхідних обстежень і корекції ФР у пацієнтів із гемофілією.

Важливе значення має моніторинг і лікування супутніх клінічних станів: серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету (ЦД), артропатії тощо.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Планові обстеження проводять для дорослих пацієнтів із гемофілією А раз на рік та двічі на рік (кожні 6 місяців) — для дітей. Вони включають оцінювання гематологічних показників (лабораторні обстеження); функції ОРА, за необхідності — із застосуванням інструментальних методів дослідження; якості життя.
- За наявності супутніх захворювань та їхніх ускладнень спостереження і лікування пацієнтів проводять згідно з відповідними чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.
- На усіх етапах спостереження необхідно підтримувати мотивацію пацієнтів щодо дотримання режиму самостійної профілактичної замісної терапії, заходів з модифікації способу життя; за необхідності проводити корекцію призначень.

2. Спеціалізована медична допомога

1) Попередження гемофілії А на пренатальному етапі

Положення протоколу. Попередження народження дітей з гемофілією А можливе лише за умови проведення медико-генетичного консультування з прекоцепційною підготовкою або пренатальною діагностикою у сім'ях високого ризику (носії та особи з гемофілією А).

Проведення генетичної консультації слід пропонувати облігатним і потенційним носіям, коли вони вже досить дорослі, щоб зрозуміти наслідки встановлення діагнозу, та можуть дати згоду на проведення дослідження.

Обґрунтування. Генетична діагностика гемофілії має важливе значення для визначення біології захворювання, встановлення діагнозу у складних випадках, прогнозування ризику розвитку інгібіторів, виявлення жінок-носіїв і надання пренатальної діагностики за бажанням. Генетичне дослідження не завжди дає змогу виявити варіант мутації, яка зумовлює певний фенотип. Під час генетичного консультування ЛЗГ, направленої на генетичне тестування, необхідно завжди зазначати про таку можливість.

Перед направленням на генетичне дослідження проводять генетичне консультування, для якого рекомендовано зібрати детальний сімейний анамнез, провести фенотиповий скринінг на рівень FVIII, антиген та визначення активності VWF, що полегшує надалі інтерпретацію результатів.

Під час генетичного консультування пацієнти повинні також отримати інформацію і поради щодо пренатальної діагностики, ведення вагітності та пологів у носіїв гемофілії.

Приблизно 0,6% пацієнтів із тяжкою формою та 2,9% пацієнтів із помірною або легкою формою гемофілії А не матимуть ідентифікованого генетичного варіанта в ДНК гену *F8* під час застосування сучасних діагностичних методів, які охоплюють всі кодуючі та регуляторні ділянки *F8*, але не глибокі інтронні послідовності.

Аналіз генотипу слід пропонувати усім людям із ознаками порушення гемостазу (пробанди) та членам їхніх родин, які перебувають у групі ризику.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Виявляти осіб із високим ризиком (пробанди, облігатні та потенційні носії) і забезпечити їм постійне спостереження, консультування та спеціалізовану медичну допомогу.
- Особам високого ризику запропонувати провести генетичне консультування, обговорити з ними питання планування сім'ї, рішення народити дитину та можливі ускладнення (рис. 2).
- Запропонувати пробандам і носіям генетичне дослідження з чітким поясненням процедури тестування, переваг і обмежень тесту, можливих наслідків результатів дослідження (рис. 3)

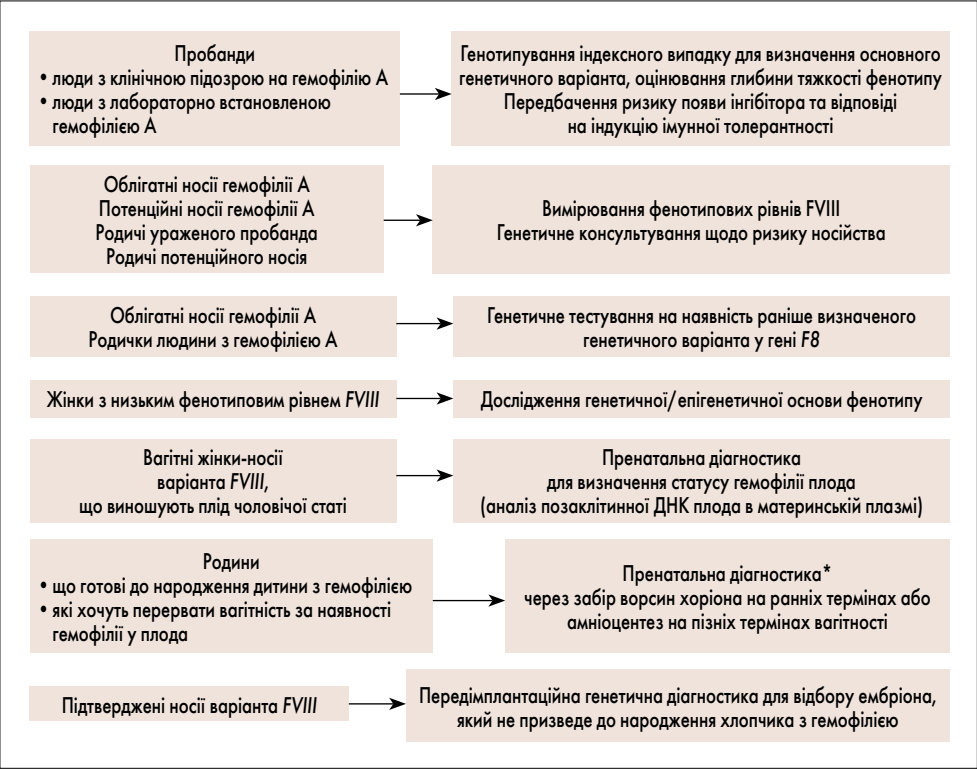


Рис. 2. Діагностичне значення генетичного дослідження при гемофілії А
*В цьому разі рекомендовано проводити тест на забруднення зразків плода материнськими клітинами.

Продовження на стор. 24.

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 22.

Бажані

- Родинам, готовим до народження дитини з гемофілією або до переривання вагітності у разі наявності гемофілії у плода, запропонувати пренатальну діагностику через забір ворсин хоріона або амніоцентезу.
- Запропонувати передімплантаційну генетичну діагностику підтвердженням носіям варіанта F8 для відбору ембріона, який не призведе до народження хлопчика з гемофілією А.

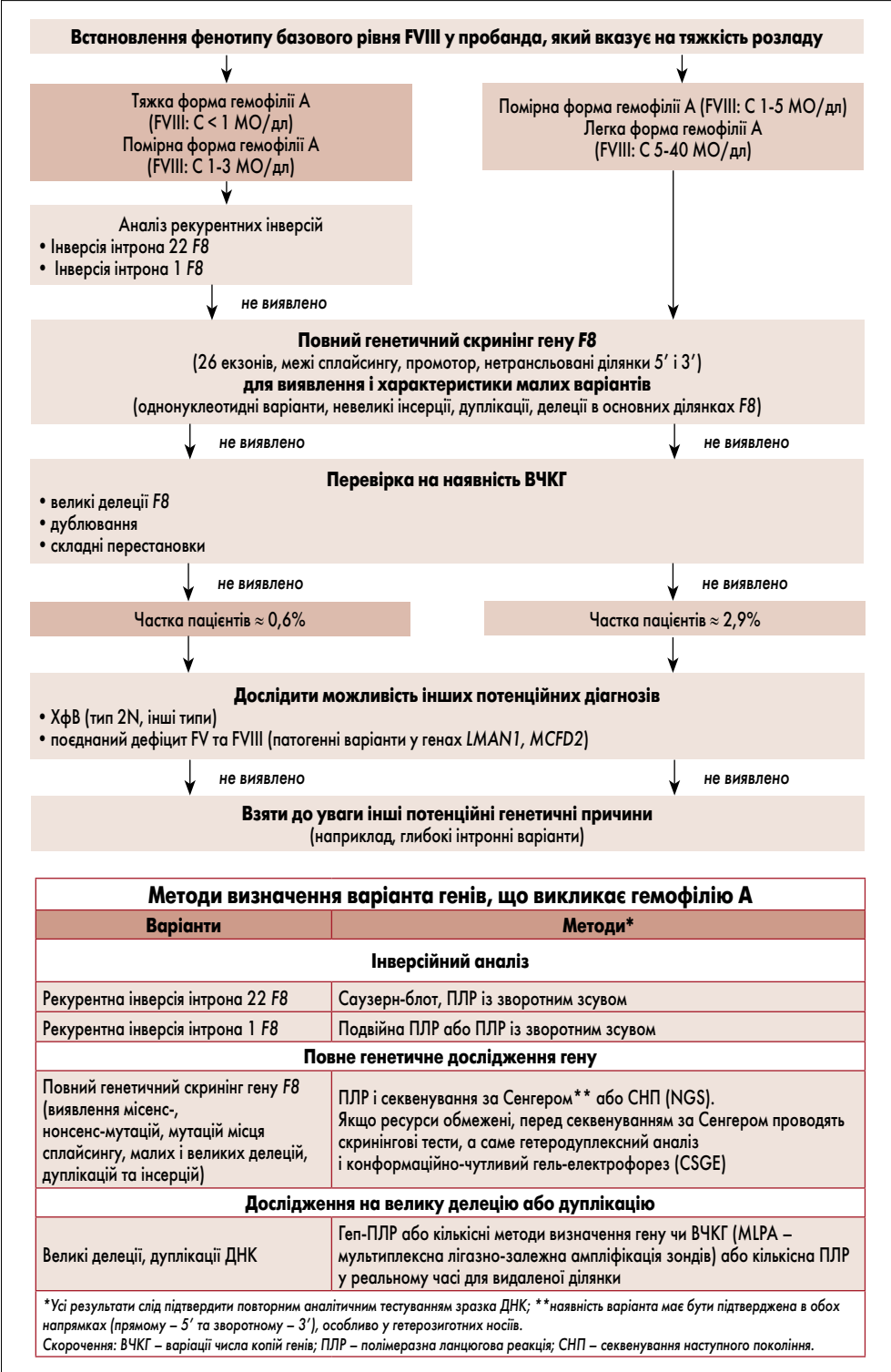


Рис. 3. Алгоритм генетичного тестування пробандів чоловічої статі з гемофілією А

2) Діагностика

Положення протоколу. Діагноз «гемофілія А» встановлює лікар-гематолог/ лікар – гематолог дитячий у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із гемофілією, на підставі типових клінічних симптомів і ознак, даних персонального й родинного анамнезу, лабораторного дослідження, яке підтверджує порушення коагуляції та зниження активності FVIII в крові ≤ 40 МО/дл.

Генетична діагностика важлива для визначення біології хвороби і встановлення діагнозу у тяжких випадках, для прогнозування ризику появи інгібіторів, виявлення жінок-носіїв.

Встановлення діагнозу «гемофілія А» передбачає визначення ступеня тяжкості захворювання і виявлення можливих ускладнень гемофілії А.

Діагностичні заходи передбачають проведення скринінгу на інгібітори у відповідних групах ризику, оцінювання стану і функції ОРА, скринінг на інфекції, що передаються через переливання препаратів крові, для раннього виявлення типових ускладнень гемофілії А.

Обґрунтування. За наявності типових симптомів гемофілії (тривалі спонтанні та/або травматичні крововиливи, найчастіше в ОРА, переважно внутрішньосуглобові крововиливи у великі синавіальні суглоби – гомілковостопні, колінні та ліктьові, часто в плечові, променево-зап'ясткові та кульшові суглоби; гемофілічні кровотечі також

часто стаються у м'язи і слизові оболонки, рідше – в інші м'які тканини, головний мозок та внутрішні органи) і анамнестичних даних проводять лабораторний скринінг, який підтверджує порушення коагуляції та виключає геморагічні розлади, пов'язані з патологією тромбоцитів. Верифікація діагнозу гемофілії А та встановлення ступеня тяжкості хвороби потребує визначення рівня FVIII в крові за умови виключення рідкісних геморагічних розладів, які можуть асоціюватися із зниженням FVIII (наприклад, ХфВ тип 2N та 3). За можливості проводять генетичне дослідження пробанда з подальшим обстеженням носіїв.

Скринінг і аналізи на інгібітори, які наразі є найсерйознішим ускладненням гемофілії, життєво важливі для будь-якої комплексної програми лікування гемофілії, що є основою медичного лікування та елімінації інгібіторів. Окрім планових тестів під час профілактики КФК, визначення інгібіторів показане у випадках, зазначених у таблиці 4 розділу IV.

Генетична діагностика важлива для визначення біології хвороби та встановлення діагнозу в тяжких випадках, для прогнозування ризику появи інгібіторів, виявлення жінок-носіїв.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Клінічний огляд пацієнта:
 - збір скарг та детального персонального і сімейного анамнезу пацієнта;
 - проведення фізикального обстеження для виявлення типових ознак гемофілії А з особливим акцентом на стан і функцію ОРА, можливих ускладнень (табл. 1).
- Лабораторне обстеження:
 - загальний аналіз крові з формулою для виявлення анемії та тромбоцитопенії;
 - аналіз функції тромбоцитів (агрегометрія);
 - коагулограма (ПЧ, АЧТЧ);
 - тести для оцінювання функції печінки (активність трансаміназ, білірубін, альбумін) і нирок (сечовина, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації);
 - визначення активності FVIII у плазмі крові; піковий рівень фактора слід вимірювати через 15-30 хвилин після інфузії, щоб перевірити правильність розрахованої дози. Період напіввиведення з плазми можна визначити за допомогою повного ФК-аналізу (10-11 зразків крові, відібраних протягом 32-96 годин) або за обмеженою кількістю проб у поєднанні з оцінками на основі популяційної ФК, за неможливості – корекційні дослідження з ПНП та FVIII-дефіцитною плазмою. Особливості проведення дослідження зазначено у пункті 2 розділу IV;
 - кількісне визначення титру інгібітора FVIII з використанням Неймеген-модифікованого аналізу Бетезда показане у випадках, зазначених у табл. 4 розділу IV, для пацієнтів із нещодавно діагностовано гемофілією А кожні 6-12 місяців та при виникненні кожного епізоду кровотечі, якщо проводиться профілактичне лікування концентратом FVIII, надалі щороку, додатково – за наявності показань. У разі терапії нефакторними препаратами рутинний моніторинг рівня FVIII не показаний;
 - скринінг інфекцій, які передаються через переливання препаратів крові (маркери вірусних гепатитів В і С, вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), перед лікуванням, надалі періодично для пацієнтів, які отримують плазмові концентрати FVIII або інші препарати крові);
 - визначення АЧТЧ або активності FVIII у пуповинній крові усіх новонароджених хлопчиків від матерів-носіїв (підтверджених або потенційних) для діагностики гемофілії; якщо під час першого аналізу показник FVIII перебував у нижній межі діапазону норми, провести повторний аналіз у віці 6 місяців.
- Інструментальні методи обстеження:
 - візуалізаційні дослідження для оцінювання ступеня уражень ОРА (на ранніх стадіях та у дітей – УЗД, магнітно-резонансна томографія (МРТ)); на пізніх стадіях гемофілічної артропатії – рентгенографія суглобів;
 - візуалізаційні методи за підозри на крововилив залежно від локалізації: нейро-сонографія, комп'ютерна томографія (КТ)/МРТ мозку;
 - ультрасонографія, КТ/МРТ черевної порожнини, заочеревинного простору (див. табл. 1);
 - фіброгастродуоденоскопія в усіх випадках шлунково-кишкової кровотечі.
- Консультації лікарів (офтальмолога, отоларинголога, стоматолога, хірурга, ортопеда, травматолога, гінеколога) залежно від клінічних проявів та ускладнень гемофілії.

Бажані

- Генетичне дослідження:
 - у пробанда: генотипування для визначення основного генетичного варіанта та оцінювання глибини тяжкості фенотипу;
 - передбачення ризику появи інгібітора;
 - передбачення відповіді на індукцію імунної толерантності; визначення доступності методів маніпуляцій генами (рис. 3);
 - у безсимптомних носіїв та жінок із низьким фенотиповим рівнем FVIII: генотипування для визначення наявності генетичного варіанта у гені F8; дослідження генетичної/епігенетичної основи фенотипу, пренатальна діагностика під час вагітності.

3) Профілактична терапія при гемофілії А

Положення протоколу. Профілактична терапія при гемофілії розрізняється за часом ініціації та полягає у регулярному введенні терапевтичних препаратів (плазматичних або рекомбінантних КФК), спрямованих на підтримку гемостазу з метою запобігання кровотечам, особливо крововиливам у суглоби, що призводять до артропатії та інвалідності. Усі режими профілактичної терапії забезпечують значні переваги порівняно з епізодичною замісною терапією.

Профілактичну терапію гемофілії, подальший регулярний контроль відповіді на лікування, корекцію терапії за необхідності здійснюють в ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією.

Таблиця 1. Діагностика та особливості лікування кровотеч різної локалізації у пацієнтів з гемофілією А

Локалізація кровотечі	Причини	Симптоми, ознаки	Тактика
Внутрішньом’язова (будь-який м’яз)	Травма, розтягнення, спонтанно	Дисконфорт у м’язі, вимушене положення кінцівки; сильний біль під час активного скорочення чи розтягнення м’яза; болючість/напруженість; болючість під час пальпації; набряк. При компартмент-синдромі: посилен-ня болю, втрата чутливості, втрата функції, зменшення кровопостачання у дистальній ділянці кінцівки (вимірювання тиску). Крововилив у клубово-поперековий м’яз: біль у нижній частині живота, паху та/або нижній частині спини у поєднанні з неможливістю випростатися або підвестися із сидячої пози; біль під час розгинання, але не при ротації кульшового суглоба; симптоми можуть симулювати клініку гострого апендициту включно з позитивним симптомом Блюмберга. При стисканні стегнового нерва: парестезія в медіальних ділянках стегна, втрата сухожилкового рефлексу надколінника, слабкість чотириголового м’яза	Негайне в/в введення КФК ¹ ; дотримання принципів PRICE ² : спокій для ураженого м’яза; за можливості, підняти ушкоджену ділянку для зменшення набряку; за необхідності накласти шину на пошкоджену кінцівку в комфортному положенні та регулювати положення для уникнення болю; холод на ділянку ураженого м’яза на 15-20 хв кожні 4-6 год. Не накладати лід безпосередньо на шкіру. Знеболення відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров’я. Негайна госпіталізація для запобігання погіршенню/втраті функції при таких крововиливах: у клубово-поперековий м’яз (ризик паралічу стегнового нерва); у задні відділи гомілки (ризик ураження заднього великогомілкового та глибокого малогомілкового нервів); у згиначі передпліччя (ризик ішемічної контрактури Фолькмана). Суворий ліжковий режим. УЗД/КТ/МРТ ОРА. Повторні введення КФК за потреби. Моніторинг болю та ознак НВП/компартмент-синдрому; за їхнього виявлення – фасціотомія у період до 12 год після діагностики. Після зменшення болю – реабілітація ⁴
Суглобова (гемартроз)	Травма, спонтанно; частіше у суглобах-мішенях	Аура: поколювання, стискання. Будь-яке поєднання таких ознак: посилення набряку/підвищення локальної температури над суглобом; посилення болю; поступова втрата обсягу рухливості в суглобі/труднощі використання кінцівки порівняно із звичним рівнем	Негайне в/в введення КФК ¹ ; дотримання принципів PRICE; відповідне знеболення ³ . За відсутності відповіді – негайна госпіталізація. Визначити рівень FVIII, посилити замісну терапію КФК, провести аналіз на інгібітори або розглянути альтернативний діагноз (септичний артрит, перелом). Артроцентез проводять лише за підозри на інфекцію або при напруженому болючому гемартрозі > 24 год (особливо кульшовий суглоб) під факторним прикриттям з рівнем активності 30-50 МО/дл протягом 48-72 год. Після зменшення болю – реабілітація ⁴
ЦНС/ВЧК	Підтверджена/підозрювана травма голови або хребта; спонтанно	Значний/тривалий біль голови, сонливість, порушення свідомості, неврологічні симптоми; раптовий сильний біль у спині (спинномозкова кровотеча)	Негайне введення КФК ¹ до проведення досліджень. Негайна госпіталізація. Підтримка захисного рівня FVIII до визначення причини і зупинення кровотечі. Невідкладна КТ/МРТ (у немовлят –УЗД) головного мозку, консультація невролога. При ВЧК – вторинна профілактика для запобігання рецидиву: мінімум 3-6 міс.; при високому ризику рецидиву – пожиттєво
Очні	Травма або інфекція	Біль, видимий крововилив, порушення зору	Негайне введення КФК ¹ . Негайне офтальмологічне обстеження (повторювати кожні 6-8 год до зупинення кровотечі)
Горло/шия	Місцева патологія; травма; сильний кашель	Локальний набряк або біль; іноді обструкція дихальних шляхів (задишка, порушення дихання, асфіксія)	Негайне введення КФК ¹ . Негайна госпіталізація, огляд отоларинголога. Підтримка захисного рівня FVIII до зупинення кровотечі. У разі місцевої інфекції антибіотики, допоміжні гемостатичні засоби ⁴
Шлунково-кишкова	Хвороби ШКТ; тяжкі хвороби печінки; спонтанно	Гематемезис (блювання кров’ю), гематохезія (ректальне відходження свіжої крові) або мелена; при хворобах печінки можлива печінкова енцефалопатія	Негайне введення КФК ¹ . Негайна госпіталізація до ВІТ. Визначення причини кровотечі. Ендоскопія, рентгенологічна візуалізація для визначення причини кровотечі, специфічне лікування. Регулярний контроль гемоглобіну, корекція анемії; при хворобі печінки контроль аміаку в крові. Лікування печінкової енцефалопатії відповідно до затверджених галузевих стандартів у сфері охорони здоров’я. Підтримка захисного рівня FVIII до зупинення кровотечі (КФК, антифібринолітики)
Черевна порожнина/заочеревинний простір	Травми; місцева патологія; спонтанно	Біль у животі, здуття, симптоми «гострого живота», паралітична кишкова непрохідність	Негайне введення КФК ¹ . Негайна госпіталізація до ВІТ. Підтримка захисного рівня FVIII до визначення етіології та зупинки кровотечі. Визначення етіології: детальний анамнез, очиювання болю, огляд хірурга, УЗД/КТ живота, заочеревинного простору. Лікування причини кровотечі
Ниркові	Травми; місцева патологія (рак сечового міхура в осіб старшого віку); спонтанно	Біль у животі, набряки, сильний біль у боці та спині, гематурія	Госпіталізація. Помірна безболісна гематурія без дисфункції нирок/серця: замісна терапія фактором згортання крові, суворий ліжковий режим, гідратація (3 л/м ² площі поверхні тіла на добу), уникати застосування десмопресину. Біль або ясна/тривала/рецидивуюча гематурія: негайне повторне введення КФК до зупинення кровотечі; уникати антифібринолітиків; УЗД (прохідність сечових шляхів, наявність згустків), консультація уролога ⁵
Ротова порожнина	Видалення зубів/зміна молочних зубів; пінгвіт, пародонтит; травми	Кровоточивість ясен, кровотеча з лунки зуба чи інших ділянок ротової порожнини, біль	Визначити місце кровотечі, за можливості накласти стискальний тампон на 15-30 хв та/або шви. Антифібринолітики 5-7 днів. Консультація стоматолога/щелепнолицевого хірурга для визначення причини й тяжкості кровотечі. При персистуючій кровотечі: КФК + місцеві засоби ⁶ ; уникати вживання твердої їжі, енергійного полоскання рота та інтенсивної активності 3-5 днів; утримуватись від куріння ≥ 24 год, м’яка шина для захисту рани
Ніс (епістаксис)	Пошкодження/подроздринення слизової оболонки носа	Кров’янисті виділення, ясна кровотеча	Нахилити голову вперед, щоб уникнути ковтання крові, обережно видуті слабкі згустки; міцно притиснути змочену крижаною водою марлю до перенісся в ділянці передньої носової перегородки (зона Літпла) протягом 5-10 хв або місцеве застосування серветки, змоченої антифібринолітиком. Тампонада носа протипоказана через ризик кровотечі під час видалення тампона. Лікування причини кровотечі (проти набряку, антигістамінні, антибіотики, зволоження повітря тощо). При персистуючій кровотечі контроль життєвих показників та гемоглобіну до зупинення кровотечі. При рецидивах консультація лікаря-оториноларинголога
Розриви та садна	Порізи, подряпини, травми	Зовнішня кровотеча внаслідок пошкодження шкіри	Введення КФК ¹ , консультація хірурга, зашивання рани
Тяжкі менструальні кровотечі	Рівень FVIII < 40 МО/дл	Менорагія, дисменорея, післяпологова кровотеча або аномальна кровотеча у перименопаузальному періоді	Гормональна терапія (естроген/прогестерон/прогестин перорально, підшкірно або трансдермально; внутрішньоматкова система з левоноргестрелом); транексамова кислота 15-25 мг/кг кожні 6-8 год перорально

¹ Достатня доза і тривалість для зупинення кровотечі вказаної локалізації; ² принципи PRICE: захист (Protection) – іммобілізація – шини, лонгетти; спокій (Rest) – відсутність навантаження; лід (Ice) – прикладання льоду/холоду на уражену ділянку на 15-20 хв із перервами, але не безпосередньо на шкіру; компресія (Compression); підняте положення кінцівки (Elevation)]; ³ лікування болю відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров’я; ⁴ реабілітація проводиться до максимального/повного відновлення функції під наглядом фахівця з досвідом лікування гемофілії, під адекватним профілактичним прикриттям FVIII; ⁵ десмопресин при легкій формі гемофілії А; антифібринолітики; ⁶ накладання швів, місцево епінефрин, антифібринолітики у вигляді пасти або рідини. Скорочення: ВЧК – внутрішньочерепний крововилив; НВП – нейроваскулярні пошкодження; ППТ – площа поверхні тіла, ЦНС – центральна нервова система; ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Пацієнтам/батькам/опікунам пацієнтів надають роз’яснювальну інформацію щодо необхідності профілактичної терапії та важливості її постійної підтримки.

Обґрунтування. Доведено, що розпочата на початку життя профілактична терапія (у віці до трьох років, бажано до виникнення першого крововиливу) високими й середніми дозами плазматичних або рекомбінантних КФК із СПН/ППН або препаратами нефакторної замісної терапії асоціюється із зниженням частоти суглобових кровотеч на 90% і більше, середнім показником річної частоти крововиливів у суглоби (РЧКС) менше 3, значущим сповільненням дегенеративних змін у суглобах. Профілактика також забезпечує захист від інших типів кровотеч, зокрема істотно зменшує ризик ВЧК, які є найвищими у дуже маленьких дітей.

Довгострокові переваги профілактики: зниження хронічного болю, функціональних обмежень та інвалідності внаслідок пошкодження ОРА; зменшення потреби в ортопедичній хірургії, невідкладній допомозі, госпіталізації та тривалості перебування у стаціонарі; можливість регулярного відвідування освітніх, рекреаційних і професійних заходів; покращення якості життя ЛЗГ.

Профілактика дає можливість ЛЗГ вести здоровий і активний спосіб життя включно з участю у більшості фізичних та соціальних видах діяльності (вдома, у школі, на роботі та в громаді), аналогічно до людей без гемофілії.

За неможливості забезпечити ефективну профілактику доцільно мінімізувати можливість травми у дитинстві, надалі здійснювати вибір професії, не пов’язаний із фізичним навантаженням або ризиковою поведінкою.

Пацієнтам, які дотримуються призначеного режиму профілактики, але мають проривні кровотечі, рекомендоване посилення профілактики з вимірюванням залишкових рівнів FVIII. Будь-який пацієнт, який не відповідає на адекватну замісну терапію FVIII, але така відповідь колись у нього була, перед збільшенням дози повинен пройти тест на інгібітор.

У пацієнтів із гемофілією А та утрудненим венозним доступом можливе встановлення пристрою центрального венозного доступу (ПЦВД). Часто саме встановлення ПЦВД супроводжується ускладненнями й ризиками, пов’язаними з хірургічною імплантацією ПЦВД, тому у пацієнтів з утрудненим венозним доступом для проведення профілактичного лікування надається перевага нефакторній профілактичній терапії з підшкірним (п/ш) введенням.

Необхідні дії

Обов’язкові

- Профілактична терапія може призначатися у будь-якому віці, зокрема для пацієнтів із наявністю інгібіторів, відповідно до пункту 2 розділу IV, важливо підтримувати стабільний рівень FVIII в крові вище 3-5 МО/дл (рис. 4).
- Пацієнтам з тяжким фенотипом гемофілії А (особливо дітям) рекомендовано ранній початок профілактики концентратами факторів коагуляції FVIII із СПН/ППН або

нефакторними препаратами для профілактичної терапії, такими як моноклональні анти-тіла, до початку ураження суглобів та, в ідеалі, — до трьох років для запобігання спонтанним і проривним кровотечам включно з гемартрозами, які можуть призвести до ураження суглобів.

- Для підлітків і дорослих з гемофілією, у яких є ознаки ураження суглобів і які ще не були на профілактиці, рекомендовано розпочинати третинну профілактику для зменшення кількості гемартрозів, спонтанних і проривних кровотеч та уповільнення прогресування гемофілічної артропатії.
- Під час профілактичного лікування концентратом FVIII кожні пів року (за потреби — частіше) та під час виникнення кожного епізоду кровотечі проводять лабораторний контроль інгібіторів. У разі терапії нефакторними препаратами рутинний моніторинг рівня FVIII не показаний. У разі виникнення кровотеч проводять корекцію режиму терапії згідно з пунктом 3 розділу IV цього уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) (табл. 9 та 11).
- У разі відсутності відповіді на адекватну замісну терапію FVIII у пацієнта, який колись демонстрував відповідь, перед підвищенням дози проводять тест на інгібітор.
- Перед призначенням профілактичного лікування КФК FVIII необхідно врахувати клінічні особливості пацієнта, наведені у табл. 6 розділу IV, та визначити первинну активність FVIII (не раніше ніж через 72 години після останнього введення плазматичного або рекомбінантного КФК FVIII із СПН/ППН); рівень відновлення (рівень FVIII через 30 хвилин після введення плазматичного або рекомбінантного концентрату FVIII); період напіввиведення FVIII; титр інгібіторів до FVIII.
- Пацієнтам, які дотримуються призначеного режиму профілактики, але мають проривні кровотечі, рекомендовано підвищення рівня профілактичного засобу з вимірюванням залишкових рівнів фактора та, за необхідності, проведення відповідних ортопедичних втручань.
- Пацієнтам із помірною/тяжкою формою гемофілії А, особливо тим, хто переніс небезпечно для життя кровотечу (наприклад, ВЧК), проводять профілактику концентратами FVIII або нефакторними препаратами для запобігання повторних кровотеч, що загрожують життю. Це особливо важливо протягом перших 3-6 місяців після ВЧК, оскільки у цей період ризик рецидиву найвищий.
- Кожен випадок проривної кровотечі на фоні профілактики потребує додаткового введення кровоспинних засобів (плазматичного або рекомбінантного КФК із СПН/ППН та інші) або препаратів шунтуючої дії та проведення лабораторного контролю.
- Надавати інформацію пацієнтам/батькам/опікунам щодо важливості уникнення застосування НПЗЗ, антиагрегантів, антикоагулянтів та в/м ін’єкцій.

Продовження на стор. 26.

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 22.

Бажані

- За необхідності провести встановлення ПЦВД пацієнтам з утрудненим венозним доступом.
- Навчити пацієнтів/батьків/опікунів самостійно проводити профілактичні заходи: введення препаратів через ПЦВД, проведення внутрішньовенних (в/в) інфузій/ін'єкцій або п/ш ін'єкцій препаратів.
- Після відповідного навчання пацієнтів/батьків/опікунів щодо своєчасного і точного ведення графіка введення профілактичних засобів, їхнього дозування, розпізнавання появи небажаних явищ, побічної дії або алергічних реакцій (якщо такі виникали під час застосування профілактичних засобів) та епізодів кровотеч на фоні профілактики розглянути можливість домашнього лікування пацієнта.

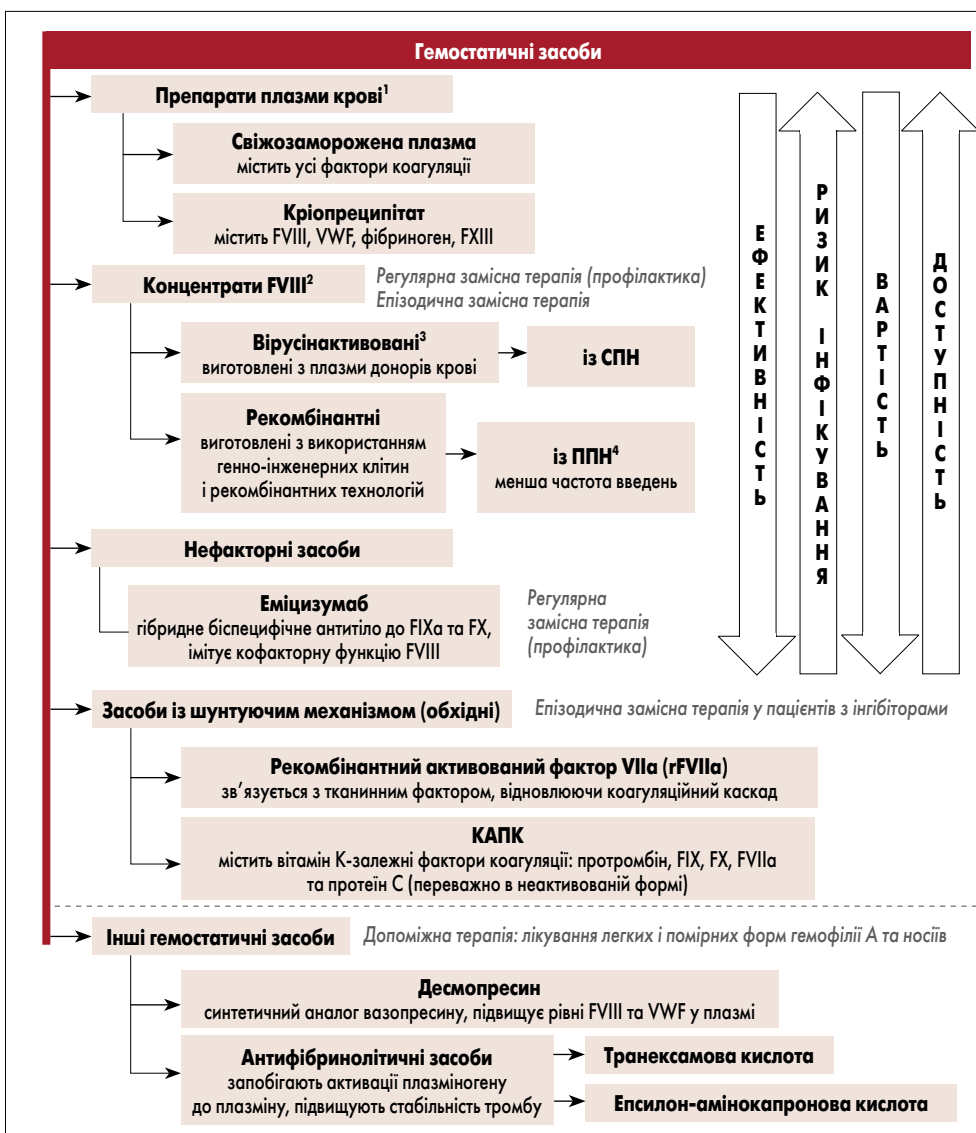


Рис. 4. Основні гемостатичні засоби, які використовуються при гемофілії А

¹Нерекомендовані Всесвітньою федерацією гемофілії (ВФГ) через застереження щодо якості, безпеки та ефективності (за винятком ситуацій, коли це єдиний доступний засіб); ²перелік усіх препаратів на сучасному ринку – в «Онлайн-реєстрі концентратів факторів коагуляції» ВФГ; детальна інформація – в інструкції з використання препаратів; ³препарати, виготовлені з плазми за стандартами GMP (належної виробничої практики), мають відмінні докази безпеки щодо вірусів із ліпідними оболонками (ВІЛ, вірус гепатиту С); ⁴ППН досягається застосуванням технології злиття молекул або ПЕГ. Скорочення: FVIIa – активований фактор VII; FIXa – активований фактор IX; FX – фактор X; FXIII – фактор XIII, КАПК – концентрат активованого протромбінового комплексу.

4) Лікування гемофілії А

Положення протоколу. Лікування гемофілії А є комплексним і включає постійну замісну профілактичну терапію; екстрені втручання, якщо є епізоди кровотечі; усунення больового синдрому; профілактику та лікування інгібіторів, лікування ускладнень, пов'язаних з ОРА, та супутніх захворювань. Призначення лікування здійснює індивідуально для кожного пацієнта лікар-гематолог, лікар – гематолог дитячий у ЗОЗ, де надається спеціалізована медична допомога пацієнтам із гемофілією.

Основним методом лікування гемофілії А є замісна терапія впродовж життя у режимі профілактичної терапії. Якщо пацієнт не отримував первинної або вторинної профілактики (відповідно до класифікації профілактики гемофілії А на основі її початку), профілактичну терапію слід призначити у будь-якому віці і проводити тривалий час, здебільшого пожиттєво.

Обґрунтування. Застосування концентратів FVIII може призводити до утворення інгібіторів – антитіл класу IgG до екзогенного FVIII, які нейтралізують дію введених КФК та частіше трапляються при тяжких формах гемофілії А. Поява інгібіторів є найтяжчим ускладненням гемофілії, яке потребує постійного скринінгу і специфічного ведення та асоціюється з утрудненим контролем кровотеч, вищим ризиком ускладнень, пов'язаних з ОРА, більшими витратами на лікування, частішою потребою у госпіталізації та уятеро вищими показниками смертності.

У раніше нелікованих пацієнтів кумулятивна частота появи інгібіторів становить ≈30%, із них 79% виникають протягом перших 20 експозицій, а решта (21%) – протягом перших 75 експозицій. Це обумовлює потребу регулярного скринінгу на інгібітори під час замісної терапії FVIII.

Подальша тактика лікування визначається титром інгібіторів. Можливі варіанти терапії включають терапію індукції імунної толерантності (ІТ) із застосуванням високих доз КФК для досягнення елімінації інгібіторів або використання нефакторних препаратів чи засобів із шунтуючим механізмом дії для забезпечення гемостазу альтернативним шляхом. Застосування еміцизумабу у пацієнтів з інгібіторами та простіший режим терапії дають змогу рекомендувати його призначення як тривалу профілактичну терапію, що має переваги порівняно з іншими методами лікування.

Важливим аспектом лікування гемофілії є лікування ускладнень, пов'язаних з ОРА, зважаючи на їхню поширеність, погіршення з часом, ранній інвалідизуючий вплив, ризик небезпечних ускладнень і негативний вплив на якість життя.

Початок кровотечі в суглоб пацієнти часто сприймають як відчуття «аури». Його описують як поколювання та стискання в суглобі, що передують появі клінічних ознак. Суглобовий крововилив (гемартроз) визначається як епізод, що характеризується поєднанням будь-яких із цих ознак: посилення набряку або нагрівання шкіри над суглобом; посилення болю; поступова втрата обсягу рухливості або труднощі з використанням кінцівки порівняно з основним рівнем.

Метою лікування гострого гемартрозу є якнайшвидше зупинення кровотечі. Лікування слід розпочинати, щойно пацієнт запідозрив кровотечу, до появи явного набряку, втрати функції суглоба та появи болю.

Зупинення кровотечі потребує індивідуальної гемостатичної терапії. Лікування включає знеболення, специфічне консервативне або хірургічне лікування, постійну фізичну терапію під наглядом фахівців із досвідом лікування гемофілії.

У пацієнтів, у яких часто викають кровотечі в м'які тканини (зазвичай у м'яз, прилеглий до кістки), можуть утворюватися псевдопухлини внаслідок неправильного лікування. За відсутності належного лікування псевдопухлина може збільшуватися, тиснути на прилеглі нейроваскулярні структури і навіть спричинити компартмент-синдром і патологічні переломи.

Псевдопухлини можна діагностувати і згодом послідовно відстежувати за допомогою УЗД, КТ, МРТ.

Необхідні дії

Обов'язкові

- У разі гострої кровотечі негайно вводити концентрат FVIII, дозу якого розраховувати відповідно до пункту 2 розділу IV та/або застосовувати додатковий гемостатичний засіб (див. табл. 1).
- Якщо симптоми й ознаки кровотечі зберігаються, незважаючи на застосування правильно розрахованих доз КФК, слід розглянути наявність інгібіторів або альтернативних діагнозів, таких як септичний артрит або перелом.
- У разі виникнення гострої кровотечі на фоні профілактики у пацієнтів з інгібіторами здійснюється розрахунок необхідної дози гемостатичних засобів або призначаються альтернативні методи лікування (рис. 5 та пункт 2 розділу IV).
- У пацієнтів із гемофілією А, у яких розвиваються стійкі слабкореагуючі інгібітори, розглядають проведення ІТ, що передбачає часте (іноді щоденне) введення концентратів FVIII до зникнення інгібіторів.
- У разі частих проривних або рецидивуючих кровотеч пацієнта скеровують на консультацію до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із гемофілією, для визначення подальшої тактики і корекції лікування.
- Якщо виникла підозра на гостру масивну кровотечу (у м'яз, суглоб, ЦНС), виникнення компартмент-синдрому або псевдопухлини, необхідно:
 - негайно ввести плазматичний або рекомбінантний концентрат FVIII зі СПН/ППН у дозі, яка визначається локалізацією кровотечі;
 - у пацієнтів при внутрішньом'язових кровотечах з ознаками компартмент-синдрому та нейроваскулярними пошкодженнями показана фасціотомія протягом 12 годин із моменту встановлення діагнозу, до того як виникнуть незворотні процеси ураження тканини внаслідок некрозу;
 - у пацієнтів із гемофілією, у яких розвинулися великі псевдопухлини, рекомендоване їхнє хірургічне видалення разом із псевдокапсулою з подальшим ретельним моніторингом та тривалою профілактикою для запобігання повторному крововиливу;
 - при напруженому, болісному гемартрозі та за відсутності позитивної динаміки протягом 24 годин після первинного введення КФК (особливо якщо крововилив в кульшовий суглоб) або за підозри інфекції доцільно провести артроцентез (пункція суглоба, видалення крові зі суглобової сумки); рутинне проведення артроцентезу не рекомендовано;
 - якщо хронічний синовіт персистує, супроводжується частими рецидивуючими крововиливами та не контролюється іншими методами лікування, розглядають проведення синовектомії;
 - провести фізикальне обстеження, лабораторні тести з обов'язковим визначенням гемоглобіну, гематокриту, кількісним визначенням активності FVIII і титру інгібіторів;
 - забезпечити знеболення відповідно до стандарту медичної допомоги «Хронічний больовий синдром у дорослих та дітей», провести інші лікувальні заходи та консультації фахівців залежно від локалізації кровотечі;
 - оцінити відповідь на терапію відповідно до пункту 2 розділу IV цього УКПМД (табл. 10).
- Оцінювання стану суглобів після кожної кровотечі; за необхідності забезпечити відповідні консультації фахівців і лікування патології ОРА.
- Вибір гемостатичних засобів у разі гострої кровотечі у пацієнтів з інгібіторами здійснюється за алгоритмом (див. рис. 5).
- У разі гострої кровотечі у пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами рекомендована терапія обхідними засобами (rFVIIa або КАПК) на вибір. Якщо монотерапія обхідним засобом не спрацьовує, рекомендоване чергування введення rFVIIa та КАПК, як наведено у розділі IV (табл. 14а, 14б), із ретельним клінічним моніторингом щодо

ризик тромбозу. Після досягнення і підтримки гемостазу у вибраному режимі протягом 3-5 днів дозування поступово зменшують впродовж 1-3 тижнів.

У пацієнтів, які мають сильнореагуючі інгібітори, для супроводу оперативного втручання призначають rFVIIa, а не КАПК, через ризик тромботичної мікроангіопатії. Необхідно обережно призначати rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення), через ризик гострого інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та емболії легеневої артерії.

У разі виникнення загострень супутніх захворювань пацієнтів скеровують на консультації до відповідних фахівців з обов'язковими рекомендаціями гематолога щодо безпеки з огляду на ризик кровотеч.

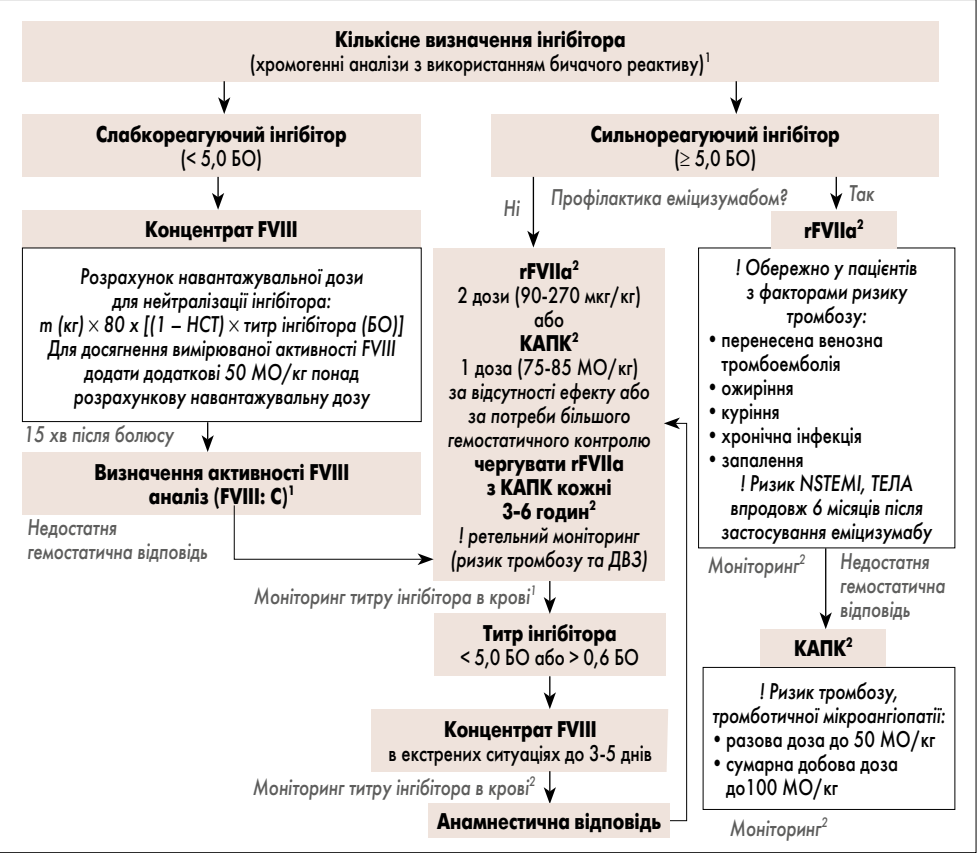


Рис. 5. Алгоритм лікування гострої кровотечі у пацієнтів із гемофілією А та інгібіторами
¹Для вимірювання активності FVIII: C у плазмі крові та титру інгібіторів ВФГ рекомендує хромогенні аналізи FVIII з використанням бичачого реактиву (бичачий FX у наборі реактивів); ²методи моніторингу – тромбоеластографія або аналіз утворення тромбіну.
Скорочення: НСТ – гематокрит; т – маса тіла; NSTEMI – гострий інфаркт міокарда без елевачії сегмента ST; rFVIIa – рекомбінантний активований фактор VII; ДБЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання; аРСС – концентрат активованого протромбінового комплексу; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії.

5) Госпіталізація

Положення протоколу. Екстрена госпіталізація пацієнтам із гемофілією показана у разі тяжкої кровотечі, яка загрожує життю або становить ризик втрати кінцівки, або для проведення планових чи ургентних хірургічних втручань з будь-якого іншого приводу.

Пацієнт може бути госпіталізований у разі серйозних супутніх соматичних захворювань або для проведення обстежень, які неможливо здійснити в амбулаторних умовах.

Направлення на госпіталізацію надає лікар загальної практики – сімейний лікар, лікар-гематолог, лікар – гематолог дитячий або інший фахівець відповідно до показань.

Обґрунтування. У разі тяжкої кровотечі, що загрожує життю або втратою кінцівки, потрібно якнайшвидше забезпечити ефективний гемостаз, що потребує в/в інфузій плазматичних або рекомбінантних КФК зі СПН/ППН (іноді тривалих), раннього виявлення потенційних ускладнень кровотеч з ураженням нейроваскулярних структур або внутрішніх органів та ретельного клінічно-лабораторного моніторингу, що найкраще реалізується в умовах стаціонару.

У певної частини пацієнтів навіть на фоні профілактичного лікування виникають проривні кровотечі, які потребують екстрених додаткових введень концентратів FVIII та/або інших гемостатичних засобів для зупинення кровотечі. Після комплексного навчання і підготовки у гематолога невідкладну допомогу може здійснювати пацієнт/батьки/опікун в домашніх умовах. Негайне введення необхідної дози плазматичних або рекомбінантних КФК із СПН/ППН після розпізнавання ранніх ознак кровотечі значно скорочує проміжок часу між виникненням кровотечі та початком лікування, що має вирішальне значення у ЛЗГ та дає змогу скоротити і тривалість лікування, і сумарну кількість введених КФК.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Показання для госпіталізації пацієнта з гемофілією А:
 - гостра кровотеча, що загрожує життю або втратою кінцівки, для лікування, спостереження та контролю больового синдрому;
 - необхідність проведення планових операцій, ургентних втручань, інвазивних процедур або для проведення обстежень, які неможливо здійснити в амбулаторних умовах, та обов'язково після консультації з гематологом, для забезпечення адекватного гемостазу до і після процедури.
- Перед госпіталізацією для планового втручання лікар-гематолог/лікар – гематолог дитячий визначає активність FVIII, титр інгібіторів, забезпечує адекватну гемостатичну підтримку до та після втручання: тривалість замісної терапії – щонайменше 3 дні при малих хірургічних процедурах; щонайменше 7-10 днів при великих хірургічних втручаннях.
 - У пацієнтів із гемофілією А, яким проводять хірургічне втручання, за необхідності слід розглянути застосування антифібринолітиків і топічних гемостатичних препаратів, якщо додатково потрібна допоміжна терапія до замісної терапії КФК.

- У пацієнтів із гемофілією А, яким проводять велике хірургічне втручання, не рекомендована фармакологічна тромбопрофілактика.
- Після хірургічного втручання необхідно провести оцінювання адекватності гемостазу пацієнта відповідно до пункту 2 розділу IV (табл. 15).
- У пацієнтів, які вперше отримували інтенсивну замісну терапію, провести повторний скринінг на наявність інгібіторів через 4-12 тижнів після операції.

6) Подальше спостереження

Положення протоколу. Амбулаторне спостереження забезпечує лікар загальної практики – сімейний лікар/лікар-педіатр/лікар-терапевт, які пройшли відповідне навчання, або лікар-гематолог, лікар – гематолог дитячий. Воно включає постійний контроль відповіді на терапію, симптоматичне лікування, заходи для раннього виявлення і лікування ускладнень, фізичну терапію та реабілітацію після кровотеч та для корекції порушень ОРА, профілактику і лікування супутніх захворювань, профілактичну стоматологічну допомогу і психологічно-соціальну підтримку.

Будь-які планові операції, інвазивні процедури, стоматологічні втручання і лікування серйозної супутньої патології проводять винятково у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із гемофілією, або за умови консультування із спеціалістами з досвідом лікування пацієнтів із гемофілією А.

Обґрунтування. Існують докази, що ефективна профілактика, раннє виявлення та адекватне лікування кровотеч у пацієнтів із гемофілією А забезпечує кращі довгострокові результати, мінімізує ризик ураження ОРА і низки серйозних ускладнень (компартмент-синдром, контрактури, псевдопухлини, гемофілічні артропатії тощо). Кінцева мета спостереження – зменшення захворюваності, інвалідизації, смертності та покращення якості життя пацієнтів із гемофілією А.

У ЛЗГ та інколи носіїв будь-яка травматична подія асоціюється з ризиком кровотечі та потребує посиленних заходів для забезпечення гемостазу.

Лікування карієсу зубів і хвороб пародонта підвищує ймовірність кровотечі з ясен, може привести до втрати зубів та ускладнення жування. Тому усі пацієнти повинні проходити регулярні профілактичні стоматологічні огляди й оздоровлення ротової порожнини. Дітям стоматологічну допомогу потрібно надавати від періоду прорізування зубів (вік ≈ 6 місяців) для зниження ризику ускладнень, захворюваності та впливу на стан здоров'я.

Екстракцію зубів та інші інвазивні процедури (імплантація, хірургічні втручання на пародонті, біопсія ясен) слід проводити лише з індивідуальним планом підтримки гемостазу, погодженим із лікарем-гематологом. Для знеболення слід використовувати місцевий анестетик із судинозвужувальним засобом і повільне введення одноразовою голкою тонкого калібру. Анестезія нижньощелепного зубного нерва, верхнього зубного нерва або ін'єкції у дно порожнини рота чи судинну тканину язика асоціюються з вищим ризиком утворення гематоми та потребують системних заходів посилення гемостазу або використання безпечних альтернатив, наприклад, інтралігментарної анестезії окремого зуба або щічної інфільтрації.

Ризик зниження мінеральної щільності кісток у ЛЗГ вищий, ніж у загальній популяції. Способи зміцнення здоров'я кісток включають запобігання гемартрозів, регулярні фізичні навантаження, контроль маси тіла й адекватний рівень споживання вітаміну D і кальцію з їжею.

Дітям і дорослим із гемофілією А для уникнення інфекцій важливо проводити такі самі планові щеплення, що й у загальній популяції, але надавати перевагу п/ш введенню вакцин та враховувати застереження щодо щеплень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Регулярні огляди протягом усього життя важливі для перегляду спільного плану профілактики включно з типом препарату, дозуванням та частотою введення, які потрібно коригувати відповідно до маси тіла пацієнта, схильності до кровотеч та інших факторів.

Необхідні дії

Обов'язкові

- Проводити планове обстеження дорослих пацієнтів із гемофілією раз на рік та двічі на рік (кожні 6 місяців) для дітей, що включає клінічне оцінювання результатів лікування і лабораторне оцінювання (вихідну активність FVIII; рівень відновлення FVIII; період напіввиведення FVIII; титр інгібіторів до FVIII, якщо проводиться замісна терапія КФК).
 - Оцінювання стану суглобів проводити після кожного гемартрозу та планово раз на рік.
 - Визначення активності FVIII в плазмі крові проводити пацієнтам і носіям перед серйозними процедурами, хірургічними втручаннями та у разі планування вагітності.
 - Визначення активності FVIII в плазмі крові та обстеження жінок, які є носіями, проводити у третьому триместрі вагітності для оцінювання ризику кровотечі під час пологів і в післяпологовий період.
 - Надавати направлення на медичні послуги (стоматологічні, хірургічні, гінекологічні тощо) до відповідних фахівців, які мають досвід лікування гемофілії. Перед будь-якою стоматологічною операцією чи іншою інвазивною процедурою в ротовій порожнині слід планувати індивідуальну підтримку гемостазу за консультацією лікаря-гематолога/лікаря – гематолога дитячого.
 - Здійснювати регулярний контроль індексу маси тіла та рекомендації щодо підтримки нормальної маси тіла.
 - Рекомендувати безпечну регулярну фізичну активність, адекватний рівень споживання вітаміну D і кальцію з продуктами харчування.
 - Надавати рекомендації щодо проведення пологів у носіїв лише після консультації з лікарем-гематологом із чіткими детальними рекомендаціями щодо терапії супроводу пологів і моніторингу рівня FVIII, для забезпечення рівнів FVIII > 50 МО/дл під час пологів і щонайменше впродовж трьох днів після вагінальних пологів та п'яти днів після кесаревого розтину; уникати інструментальних пологів.

Продовження на стор. 28.

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 22.

- Забезпечити жінкам-носіям спостереження після пологів принаймні два тижні (максимально до двох місяців) через ризик первинної та вторинної післяпологової кровотечі
- Проведення профілактичних щеплень здійснюється відповідно до віку згідно з чинним Календарем профілактичних щеплень в Україні; перевагу потрібно надавати п/ш введенню вакцин з урахуванням застережень щодо щеплень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.
- Якщо вакцина може бути введена лише в/м, слід ввести дозу плазматичного або рекомбінантного КФК із СПН/ППН та користуватися голкою найменшого калібру. Перед введенням вакцини слід на 5 хвилин прикласти до місця ін'єкції пакет із льодом; після введення вакцини притиснути місце ін'єкції впродовж 10 хвилин, щоб зменшити кровотечу й набряк. Для дітей і дорослих із ВІЛ-інфекцією рекомендована стандартна імунізація включно з вакцинами проти пневмокока, грипу, COVID-19, вірусних гепатитів А і В, проте слід уникати введення живих вірусних вакцин (проти вітряної віспи, жовтої лихоманки, ротавірусу, пероральної поліомієлітної вакцини і комбінованих вакцин проти кору, паротиту і краснухи).
- Проводити навчання пацієнтів/батьків/опікунів щодо розпізнавання симптомів кровотеч і надання невідкладної допомоги в домашніх умовах, надавати інформацію щодо захворювання і рекомендації зі способу життя та його модифікації, фізичної активності тощо; надавати соціально-психологічну підтримку за необхідності.

IV. Опис етапів медичної допомоги

1. Діагностика

Рання діагностика гемофілії є вкрай важливою для призначення відповідного лікування. Однозначний діагноз гемофілії ґрунтується на кількісному аналізі факторів коагуляції, за допомогою якого виявляють дефіцит FVIII або FIX.

Гемофілію переважно мають лише особи чоловічої статі, які успадковують змінену материнську Х-хромосому. У жінок гемофілія (рівень FVIII або FIX < 40 МО/дл) трапляється рідко; в таких випадках зміненими є обидві Х-хромосоми, або одна хромосома пошкоджена, а інша — неактивна. Жінка з однією зміненою Х-хромосомою вважається носієм гемофілії.

Гемофілію слід запідозрити у пацієнтів, в анамнезі яких є будь-який із перелічених симптомів:

- легке виникнення синців;
- спонтанні крововиливи (крововиливи без очевидної/відомої причини), зокрема внутрішньосуглобові, внутрішньом'язові та крововиливи у м'які тканини;
- надмірна кровотеча після травми або хірургічного втручання.

Поширені типи кровотечі у новонароджених і дітей молодших двох років із тяжкою гемофілією:

- крововиливи в м'які тканини та внутрішньосуглобові крововиливи — про кровотечі у суглоби/м'язи немовлят і дітей раннього віку може свідчити небажання користуватися кінцівкою;
- ранні симптоми внутрішньосуглобових крововиливів у маленьких дітей є основним індикатором тяжкої гемофілії;
- кровотечі, пов'язані з медичними процедурами (наприклад, венепункцією, встановленням центрального катетера, обрізанням крайньої плоті, п'ятковим тестом для новонароджених);
- крововиливи в шкіру та слизові оболонки (наприклад, ротової порожнини, порожнини носа);
- екстракраніальні крововиливи.

У разі підозри на гемофілію необхідно розглянути анамнез пацієнта щодо випадків кровотечі, аномальних або нез'ясованих кровотеч у сімейному анамнезі, які виникали у рідних братів чи сестер або родичів чоловічої статі по материнській лінії (тобто двоюрідного брата, дядька або діда по материнській лінії), щоб оцінити схему успадковування і встановити діагноз.

Характерним фенотипом гемофілії А є схильність до кровотеч, тяжкість яких корелює зі ступенем дефіциту FVIII. У людей із тяжкими формами гемофілії А виникають спонтанні крововиливи, які можуть бути небезпечними і становити загрозу для життя. Крововиливи, розвиток інгібіторів до FVIII, ускладнення з боку ОРА та інші серйозні наслідки хвороби зазвичай виникають у чоловіків, але можуть спостерігатися й у деяких жінок-носіїв, та потребують позитивних лікувально-превентивних заходів (табл. 2а-2б).

Таблиця 2а. Зв'язок між тяжкістю кровотечі та рівнем факторів коагуляції		
Ступінь тяжкості	Рівень FVIII	Епізод кровотечі
Легкий	5-40 МО/дл (0,05-0,40 МО/мл) або 5-< 40% від нормального рівня	Сильна кровотеча при серйозній травмі або хірургічному втручанні; рідкісні спонтанні кровотечі
Середній	1-5 МО/дл (0,01-0,05 МО/мл) або 1-5% від нормального рівня	Періодичні спонтанні кровотечі; тривала кровотеча при легкій травмі або хірургічному втручанні
Тяжкий	< 1 МО/дл (< 0,01 МО/мл) або < 1% від нормального рівня	Спонтанні внутрішньосуглобові та внутрішньом'язові крововиливи, здебільшого за відсутності відомих причин, які впливають на гемостаз

Таблиця 2б. Локалізація кровотеч при гемофілії та їхня приблизна частота		
Кровотечі	Локалізація	Частота
Серйозні	Суглоби (гемартроз)	≈ 70-80%
	частіше в одноосьові суглоби: гомілковостопні, колінні, ліктьові; рідше у багатоосьові: плечові, зап'ястя, кульшові	≈ 10-20%
	Слизова оболонка рота, носа та сечостатевого шляхів	≈ 5-10%
Загрозливі для життя	Шлунково-кишкова	
	Шия/горло	< 5%
	Внутрішньочерепна	

Лабораторні коагуляційні тести

Діагностика гемофілії ґрунтується на використанні скринінгових тестів, таких як ПЧ і АЧТЧ, або аналізів функцій тромбоцитів для виявлення можливої причини кровотечі (з урахуванням того факту, що нормальні результати скринінгових тестів не виключають можливості наявності клінічно значущого порушення гемостазу) та підтвердження діагнозу аналізами на концентрацію факторів коагуляції у плазмі крові.

Забір зразків крові

Перед проведенням тестів рекомендовано дотримуватися звичайної дієти без нічного голодування та уникати інтенсивних фізичних навантажень, безпосередньо перед венепункцією відпочити декілька хвилин (інтенсивне фізичне навантаження, стрес, запалення і вагітність призводять до підвищення активності FVIII та VWF).

Коагуляційні дослідження є дуже чутливими до різних факторів впливу. Тому потрібно дотримуватись певних вимог під час підготовки до дослідження, а саме: уникати лікування з введенням плазми крові (свіжозамороженої) протягом 3-4 тижнів перед дослідженням, введення концентратів FVIII за 4-5 діб перед дослідженням, впродовж 7-10 днів перед дослідженням уникати ліків із потенційним впливом на результати тестів (ацетилсаліцилова кислота).

Гіперліпідемія може впливати на визначення часу згортання крові, якщо використовуються коагулометри з оптичними системами.

Венепункція проводиться в асептичних умовах голкою 19-21 калібру для дорослих та 22-23 калібру для дітей. Зразок відбирають безпосередньо з вени, без використання катетера впродовж 1 хвилини після накладання джгута, уникаючи тривалого венозного застою. Кров збирають у пластиковий шприц або вакуумну систему збору, уникаючи спінювання. У присутності пацієнта зразки крові негайно маркують (ім'я та прізвище пацієнта, ідентифікаційний номер або дата народження, дата і час відбору).

Результати скринінгових тестів дають змогу частково охарактеризувати категорію порушень гемостазу та визначити потребу подальших досліджень. У деяких пацієнтів із легкими порушеннями гемостазу (ХфВ, генетично підтверджені легкі форми гемофілії А або В, порушення функції тромбоцитів, дефіцит FXIII, рідкісні порушення фібринолізу) результати скринінгових тестів можуть виявитися нормальними (табл. 3).

Таблиця 3. Інтерпретація результатів скринінгових тестів			
Можливий діагноз	Протромбіновий час	Активованний частковий тромбопластиновий час	Кількість тромбоцитів
Норма	N	N	N
Гемофілія А або В	N	пролонгований*	N
Хвороба фон Віллебранда	N	N/пролонгований*	N/знижена
Дефект тромбоцитів	N	N	N/знижена

*Така ж картина можлива за умов дефіциту FXI, FXII, прекалікреїну або високомолекулярного кініногену; N – у межах норми.

При первинному діагностичному обстеженні пацієнтів із клінічною підозрою на гемофілію А рекомендовано використовувати одностадійний аналіз FVIII, а за потреби — і хромогенний аналіз FVIII: С.

Пацієнтам з аномальними результатами скринінгових тестів можна провести корекційні або змішувальні тести з використанням ПНП, щоб визначити, чим обумовлені порушення — дефіцитом FVIII чи циркулюючими антикоагулянтами або інгібіторами.

Тест на інгібітори

Слід проводити систематичний контроль та комплексне лікування інгібіторів для ЛЗГ, особливо коли пацієнти перебувають у групі найвищого ризику протягом перших 20 експозицій КФК (під «однією експозицією» мають на увазі усі КФК, які вводяться протягом 24-годинного періоду) і до досягнення 75 експозицій. Скринінг та аналізи на інгібітори є життєво важливим для будь-якої комплексної програми лікування гемофілії. Окрім планових тестів під час профілактики КФК, визначення інгібіторів показане у випадках, зазначених у табл. 4.

Таблиця 4. Показання для проведення тесту на інгібітори	
Контроль	Показання для призначення
Після першої експозиції*	Після інтенсивної (> 5 днів поспіль) експозиції КФК упродовж 4 тижнів після останнього введення
	Рецидиви кровотеч або крововиливів у суглоб-мішень, незважаючи на адекватну замісну терапію КФК
	Відсутність відповіді на адекватну замісну терапію КФК
	Нижчий за очікуваний рівень відновлення FVIII у плазмі або період напіввиведення FVIII < 6 годин після застосування концентрату FVIII із СПН
	Неоптимальна клінічна або лабораторна відповідь на замісну терапію КФК
Перед операцією	Неоптимальна післяопераційна відповідь на замісну терапію КФК

Експозиція – будь-який 24-годинний період, протягом якого вводиться препарат, що містить FVIII.
*Систематичний контроль інгібіторів і комплексне лікування під час призначення первинної профілактики з КФК слід проводити впродовж перших 20 експозицій КФК (одна експозиція – це усі КФК, які вводять протягом 24-годинного періоду) і до досягнення 75 експозицій.

Кількісне визначення інгібіторів проводиться методом Бетезда у модифікації Неймегена. Позитивний результат тесту на інгібітор для FVIII — це титр > 0,6 БО, титри < 5,0 БО визначаються як слабкореагуючий інгібітор, титри ≥ 5,0 БО — як сильнореагуючий інгібітор. Транзиторний інгібітор — це позитивний інгібітор, титр якого опускається нижче

від граничного рівня протягом 6 місяців від початкового виявлення без будь-яких змін у схемі лікування, незважаючи на продовження антигенного навантаження КФК. Персистуючий (стійкий) інгібітор — це інгібітор, титр якого знижується або перестає визначатися після тривалого періоду відсутності впливу КФК; проте через 3-5 діб після повторного навантаження КФК знову підвищується (анамнестична відповідь).

Генетичне дослідження

- Коли може бути запропоноване генетичне дослідження:
- в усіх випадках із клінічно підозрюваною гемофілією або у разі гемофілії з підтвердженням лабораторним діагнозом;
 - усім облігатним носіям для визначення молекулярного варіанта для можливої майбутньої пренатальної діагностики;
 - усім жінкам родини, які входять до групи ризику, для встановлення статусу носія, що є критично важливим для оптимального пренатального консультування і тестування, якщо це показано, або для передімплантаційної генетичної діагностики;
 - усім жінкам із симптомами (з низьким рівнем FVIII або FIX) без родинної історії;
 - для прогнозування ризику розвитку інгібіторів у осіб із гемофілією;
 - для прогнозування відповіді на терапію ПТ.

Носіями гемофілії А є виключно жінки (див. табл. 5), які здебільшого не мають симптомів хвороби, оскільки, незважаючи на наявність аномального гену *F8* в одній Х-хромосомі, інша Х-хромосома містить нормальний ген, що виробляє FVIII на рівні нижньої межі діапазону норми.

Таблиця 5. Особи, яких вважають носіями гемофілії А	
Облігатні носії	Потенційні носії
Усі біологічні дочки батька з гемофілією А. Біологічна мати дитини з гемофілією А, в якій ще хоча б один член родини має гемофілію А (брат, дід по материнській лінії, дядько, племінник або двоюрідний брат) або є підтвердженням носієм (мати, сестра, бабуся по материнській лінії, тітка, племінниця або двоюрідна сестра). Біологічна мати ≥ 2 дітей із гемофілією А	Біологічна дочка, сестра, мати, бабуся по материнській лінії, тітка, племінниця або двоюрідна сестра носія гемофілії А. Біологічна мати дитини з гемофілією, в якій не встановлено наявності гемофілії А або немає встановленого носія у сімейному анамнезі

2. Лікування

Профілактична терапія

Пацієнти з повторними кровотечами у молодому віці, які мають суглоби-мішені, потребують набагато вищих залишкових рівнів FVIII та інтенсивнішого режиму профілактичної терапії для запобігання майбутнім кровотечам. Фенотип схильності до кровотеч, наведений у табл. 6, є результатом сукупного впливу генотипу пацієнта, стану здоров'я суглобів і особливостей поведінки.

Таблиця 6. Чинники, що впливають на фенотип схильності до кровотеч	
Генетичні відмінності	Негенетичні відмінності
- Варіант гемофілії - Рівні інших про- та антикоагулянтних білків - Запальні реакції, що впливають на сприйнятливість до пошкодження суглобів унаслідок кровотеч	- Рівні та типи активності - Функціональна здатність і фізична координація (сила, гнучкість, рівновага, стабільність, рухливість) - Ризикова поведінка - Будова тіла, зокрема стан м'язів - Наявність суглобів-мішеней або встановленої гемофілічної артропатії - Виникнення травм

Найкращі результати забезпечує максимально ранній початок профілактики, що обумовлює класифікацію профілактики за часом (табл. 7).

Таблиця 7. Визначення профілактики за часом ініціації	
Визначення	Часовий проміжок
Первинна	Регулярна безперервна профілактика розпочата за відсутності задокументованих ушкоджень суглобів, визначених фізичним оглядом та/або діагностичними методами візуалізації до виникнення другого клінічно очевидного гемартрозу і до досягнення трирічного віку
Вторинна	Регулярна безперервна профілактика розпочата після ≥ 2 гемартрози, але до ушкодження суглобів, яке зазвичай відбувається у віці ≥ 3 роки
Третинна	Регулярна безперервна профілактика розпочата після виникнення документально підтвердженого ушкодження суглобів (зазвичай у зрілому віці)

Для ефективної профілактики важливо підтримувати сталий захисний рівень FVIII в крові вище 3-5 МО/дл у будь-який час. Особливості профілактики у різних категорій пацієнтів із гемофілією А наведені в табл. 8.

Таблиця 8. Особливості профілактики у різних категорій пацієнтів із гемофілією А		
Категорія пацієнтів	Рекомендована профілактика	Мета
Усі пацієнти з тяжким фенотипом гемофілії А (тяжка – помірна гемофілія)	Профілактика концентратами FVIII, плазматичним чи рекомбінантним із СПН/ППН, або замісна терапія	Попередження гемартрозів та інших спонтанних і проривних кровотеч, підтримка здоров'я ОРА і підвищення якості життя
Пацієнти з гемофілією А з наявністю інгібіторів до FVIII	Замісна терапія	Попередження гемартрозів та інших спонтанних і проривних кровотеч, підтримка здоров'я ОРА і підвищення якості життя
Пацієнти з помірною – тяжкою формою гемофілії А, які перенесли небезпечну для життя кровотечу	Профілактика концентратами FVIII, плазматичним чи рекомбінантним (клінічний моніторинг відповіді на терапію, часті лабораторні тести для виявлення інгібіторів), або заміщувальна терапія	Попередження рецидивів загрозливих для життя кровотеч, особливо протягом перших 3-6 місяців після ВЧК (найвищий ризик рецидиву)
Діти до 3 років із тяжкою формою гемофілії А	Призначення замісної терапії з моменту встановлення діагнозу	Попередження інтракраніальних крововиливів, гемартрозів, спонтанних і проривних кровотеч, які можуть призвести до інвалідизації та ураження суглобів
Пацієнти з гемофілією А з ознаками ураження суглобів	Профілактика концентратами FVIII із СПН/ППН або замісна терапія	Зменшення кількості гемартрозів, спонтанних і проривних кровотеч і уповільнення прогресування гемофілічної артропатії
Усі пацієнти з тяжким фенотипом гемофілії А з наявністю утрудненого венозного доступу	Оптимальним є використання препаратів із п/ш шляхом введення або встановлення ПЦВД	Попередження гемартрозів та інших спонтанних і проривних кровотеч, підтримка здоров'я ОРА і підвищення якості життя

Лікування гострих кровотеч

Мета лікування: зупинення кровотечі, запобігання її рецидиву, зменшення ускладнень і відновлення функції тканин та/або органів до стану, який передував кровотечі.

Основним методом лікування є негайна факторна замісна терапія, що здійснюється плазмовим або рекомбінантним КФК із СПН/ППН для забезпечення високих захисних рівнів FVIII (бажаних пікових рівнів).

Розрахунок дозування КФК:
разова доза FVIII = маса тіла пацієнта (кг) × бажаний піковий рівень FVIII (МО/дл) × 0,5.
Бажані пікові рівні та тривалість терапії визначаються за типом кровотечі, а кратність введень — періодом напіввиведення КФК (табл. 9-11).

Таблиця 9. Схеми лікування кровотеч при гемофілії А, неускладненій інгібіторами				
Тип кровотечі	Низькодозова практика*		Високодозова практика	
	Піковий рівень FVIII (МО/дл)	Тривалість лікування (дні)**	Піковий рівень FVIII (МО/дл)	Тривалість лікування (дні)**
Суглоб	10-20	1-2 ^а	40-60	1-2 ^а
Поверхневий м'яз/відсутність НВ-ускладнень (крім клубово-поперекового м'яза)				
	10-20	2-3 ^{аб}	40-60	2-3 ^а
Клубово-поперековий м'яз/глибокі м'язи з НВ-пошкодженням або значною втратою крові				
початкова	20-40	1-2	80-100	1-2
підтримувальна	10-20	3-5 ^б	30-60	3-5 ^б
Внутрішньочерепна				
початкова	50-80	1-3	80-100	1-7
підтримувальна	20-40	8-14	50	8-21
	30-50	4-7	–	–
Горло і шия				
початкова	30-50	1-3	80-100	1-7
підтримувальна	10-20	4-7	50	8-14
Шлунково-кишковий тракт				
початкова	30-50	1-3	80-100	7-14
підтримувальна	10-20	4-7	50	
Ниркова	20-40	3-5	50	3-5
Глибокий розрив	20-40	5-7	50	5-7
Операція (велика)				
до операції	60-80		80-100	
після операції	30-40	1-3	60-80	1-3
	20-30	4-6	40-60	4-6
	10-20	7-14	30-50	7-14
Операція (незначна)				
до операції	40-80		50-80	
після операції	20-50	1-5 ^а	30-80	1-5 ^а
*Якщо ресурси обмежені; нижчі рівні замісної терапії КФК потребують набагато тривалішого спостереження з високою вірогідністю потреби додаткових введень КФК для досягнення цільового рівня FVIII, досягнення адекватного гемостазу і добрих наслідків для ОРА. ** Замісну терапію КФК потрібно продовжувати до моменту зняття швів або повного загоєння післяопераційних ран. ^аМоже бути довшим, якщо відповідь неадекватно; ^бінді довше, наприклад, вторинна профілактика під час фізичної терапії; ^сзалежно від процедури; кількість введень визначається періодом напіввиведення КФК, який застосовується в конкретному випадку. Скорочення: НВ – нейроваскулярний.				

Таблиця 10. Класифікація відповіді на замісну факторну терапію	
Відповідь	Мета
Відмінна	Повне зняття болю та/або повне зникнення ознак продовження кровотечі після початкового введення протягом 8 годин, яке не потребує подальшої замісної терапії фактором протягом 72 годин після початку кровотечі
Добра	Значне полегшення болю та/або пом'якшення ознак кровотечі протягом ≈ 8 годин після одноразового введення з потребою введення більше 1 дози замісної терапії фактором протягом 72 годин для повного припинення
Помірна	Помірне полегшення болю та/або пом'якшення ознак кровотечі протягом ≈ 8 годин після первинного введення з потребою введення більше 1 дози замісної терапії фактором протягом 72 годин без повного припинення
Відсутність відповіді	Відсутність або мінімальне поліпшення чи погіршення стану протягом ≈ 8 годин після першого введення
Визначення стосуються лікування препаратами із СПН за відсутності інгібіторів. Визначення можуть потребувати модифікації для пацієнтів з інгібіторами за умов застосування КФК із ППН або обхідних засобів, а також пацієнтів, які отримують профілактику.	

Таблиця 11. Вибір гемостатичних засобів при проривних кровотечах		
Профілактичний засіб	Інгібітори FVIII	Ведення проривних кровотеч
Концентрати FVIII	–	Збільшити частоту введень і дозу КФК
	+	Стандартні дози гFVIIa або КАПК
Еміцизумаб	–	Концентрати FVIII в ефективних дозах
	+	гFVIIa в ефективних дозах. Уникати КАПК (або застосовувати менші дози з ретельним моніторингом) через ризик тромбозу/тромботичної мікроангіопатії
«–» – пацієнт з інгібіторами; «+» – пацієнт без інгібіторів.		

Лікування пацієнтів з інгібіторами до FVIII

Замісна терапія КФК. Для слабкореагуючих інгібіторів замісна терапія КФК FVIII при гострих кровотечах є оптимальною, якщо досягаються вимірювані рівні фактора. Необхідний ретельний моніторинг клінічної ефективності, оскільки для досягнення гемостазу можуть знадобитися вищі дози.

За відсутності обґрунтованого і перевіреного алгоритму дозування використовується така формула для оцінювання кількості FVIII, необхідної як навантажувальна доза для нейтралізації інгібітора:

[маса тіла (кг) × 80 × [(1 – гематокрит) × титр антитіл (БО)].

Рівні FVIII слід вимірювати через 15 хвилин після завершення болюсу.

При сильнореагуючих інгібіторах для лікування кровотеч слід застосовувати терапію обхідними (шунтовими) засобами (рекомбінантний активований фактор VIIa (гFVIIa) або КАПК.

Продовження на стор. 30.

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 22.

Гемостатичні обхідні засоби. Лікування обхідними препаратами переважно складається з однієї дози КАПК або двох доз rFVIIa. Ефективність двох доз rFVIIa (90–270 мкг/кг) або однієї дози КАПК (75–85 одиниць/кг) є зівставною для лікування суглобового крововиливу. Водночас деякі пацієнти можуть мати кращу відповідь на певний засіб, що засвідчує важливість індивідуалізації терапії (табл. 12).

Таблиця 12. Лікування гострих кровотеч у пацієнтів із гемофілією А та інгібіторами		
Гемофілія А	Слабкорреагуючі інгібітори	Сильнореагуючі інгібітори
Засіб	FVIII ^а	rFVII ^а , або КАПК ^б , або FVIII ^в
Моніторинг	Активність FVIII Аналіз (FVIII: C)	Тромбоеластографія
^а Необхідне підвищене, частіше дозування, якщо період напіввиведення скорочений. ^б У пацієнтів, які перебувають на профілактиці еміцизумабом, слід уникати КАПК або застосовувати його обережно у менших дозах через ризик тромботичної мікроангіопатії. Обережність також необхідна при застосуванні rFVIIa у пацієнтів на еміцизумабі, які мають фактори ризику тромбозу через ризик інфаркту міокарда або емболії легеневої артерії. ^в У пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами, у яких титр інгібіторів на цей момент є низьким, можна розглядати використання FVIII з ретельним моніторингом анамнестичної відповіді.		

Якщо гемостаз залишається незадовільним при окремому використанні rFVIIa або КАПК, кожен з них можна чергувати кожні 6 годин.

Комбіноване/послідовне лікування обхідними засобами потребує ретельного моніторингу щодо можливості тромбозу та дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Для пацієнтів із гемофілією А з наявністю інгібітора для регулярної профілактики слід застосовувати нефакторну терапію (еміцизумаб).

Еміцизумаб — це біспецифічне моноклональне антитіло і міметик FVIII для профілактики кровотеч у пацієнтів із гемофілією А з інгібіторами та без них.

Оскільки еміцизумаб заважає проведенню аналізів FVIII: C та визначенню інгібіторів до FVIII за допомогою одностадійного аналізу FVIII, для виявлення інгібіторів до FVIII використовують спеціальний хромогенний аналіз

Індукція імунної толерантності. У пацієнтів з гемофілією А, у яких розвиваються стійкі слабкорреагуючі інгібітори, розглядають проведення терапії ІТ, що передбачає часте (іноді щоденне) введення концентратів FVIII до зникнення інгібіторів.

Елімінація інгібітора шляхом ІТ успішна у 70–80% пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А. Відповідь на ІТ може бути менш сприятливою у пацієнтів із помірною/легкою гемофілією А (табл. 13).

Успішність ІТ визначається за стійким негативним титром Бетезда, що супроводжується нормальною фармакокінетикою включно з відновленням рівня фактора > 66% та періодом напіввиведення > 6 годин для стандартних КФК FVIII. Після досягнення успішної ІТ можна розпочати або відновити профілактику з використанням FVIII.

Під час ІТ, якщо у пацієнтів спостерігаються часті кровотечі, їх можна зупинити шунтуючими препаратами або призначити профілактику нефакторною терапією (еміцизумаб).

Оскільки ІТ потребує частих інфузій (інколи щоденних), необхідний хороший венозний доступ. У маленьких дітей із малими венами та/або поганим центральним венозним доступом для проведення ІТ зазвичай використовується ПЦВД. Однак використання ПЦВД пов’язане з такими ускладненнями, як інфекції та/або тромбози. Через це еміцизумаб, який вводять п/ш, вважається простішим варіантом, ніж стандартна ІТ.

Після досягнення критеріїв успішної ІТ можна розпочати або відновити профілактику з використанням FVIII (табл. 13).

Таблиця 13. Критерії успішної ІТ	
Стійкий негативний титр Бетезда (< 0,6 БО/мл у ≥2 послідовні тести) з нормальними показниками фармакокінетики FVIII із стандартним періодом напіввиведення	
показник відновлення рівня FVIII	> 66% протягом ≥ 2 місяці
період напіввиведення	> 6 годин

Підготовка до хірургічних втручань або інвазивних процедур. Заздалегідь визначити і спланувати гемостатичну підтримку і подальше спостереження з ретельним моніторингом клінічної відповіді на терапію, а також безпеки через ризик тромбозу або коагулопатії споживання.

Пацієнтам із слабкорреагуючими інгібіторами рекомендовані вищі та частіші дози КФК, ніж зазвичай; можна провести безперервну інфузію з коригуванням дози FVIII.

Пацієнтам із сильнореагуючими інгібіторами рекомендована терапія обхідними засобами (rFVIIa або КАПК) на вибір лікаря (табл. 14а). Якщо монотерапія обхідним засобом не спрацює, рекомендоване чергування введень rFVIIa та КАПК із ретельним клінічним моніторингом щодо ризику тромбозу.

Після досягнення й підтримки гемостазу у вибраному режимі протягом 3–5 днів дозування поступово зменшують впродовж 1–3 тижнів.

Таблиця 14а. Схема послідовної терапії обхідними засобами									
Час доби	6:00	9:00	12:00	15:00	18:00	21:00	24:00	3:00	6:00
Режим введення	rFVIIa 90 мкг/кг	КАПК 50 Од/кг	rFVIIa 90 мкг/кг	КАПК 50 Од/кг	rFVIIa 90 мкг/кг	КАПК 50 Од/кг	rFVIIa 90 мкг/кг	КАПК 50 Од/кг	rFVIIa 90 мкг/кг
Скорочення: мкг – мікрограм; Од – одиниця.									

Медикаментозний супровід хірургічних втручань у пацієнтів із гемофілією А залежить від обсягу хірургічного втручання (табл. 14б).

Таблиця 14б. Визначення обсягу хрургічних втручань (Santagostino E. et al.)		
	Великі хірургічні втручання	Малі хірургічні втручання
Визначення	Інвазивна хірургічна процедура, яка відповідає таким ознакам: • проникнення в порожнину тіла • подолання мезенхімального бар’єра • пошкодження фасцій • видалення органів • будь-яка зміна нормальної анатомії	Інвазивна оперативна процедура, за якої задіяна тільки шкіра, мукозні мембрани або поверхнева сполучна тканина
Очікувана тривалість введення FVIII для зупинення кровотеч, що виникли внаслідок операції	Не менше 7 днів включно з днем операції	Менше 7 днів включно з днем операції
Лікування	Болюсне введення або тривала інфузія	Болюсне введення
Доза	Доза визначається відповідно до місцевої практики. Протоколи рекомендують цільовий рівень FVIII в плазмі 50 МО/дл від дня втручання до 7-го дня після операції	Доза визначається відповідно до місцевої практики

Пацієнтам із гемофілією А та інгібіторами, які отримують нефакторну терапію і готуються до незначної операції або інвазивної процедури, рекомендовано замісну терапію факторами згортання крові в низьких дозах або її відсутність.

Для пацієнтів із гемофілією А та слабкорреагуючими інгібіторами, що отримують еміцизумаб і готуються до серйозної операції або інвазивної процедури, рекомендовано препарат, що містить FVIII. У пацієнтів, які мають сильнореагуючі інгібітори, слід надавати перевагу rFVIIa перед КАПК через ризик тромботичної мікроангіопатії. Необхідно обережно застосовувати rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик гострого інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та емболії легеневої артерії.

Для пацієнтів із гемофілією А та інгібіторами, що використовують терапію обхідними засобами, рекомендовано проводити клінічний моніторинг і розглянути необхідність лабораторного моніторингу з використанням аналізу утворення тромбіну та інших тестів коагулограми (табл. 15).

Таблиця 15. Визначення адекватності гемостазу для проведення хірургічних процедур	
Показник	Дії
Відмінний	Крововтрата під час та після операції не перевищує 10% від очікуваної*. Відсутність потреби введення додаткових (незапланованих) доз FVIII, препаратів обхідної дії та потреба переливання компонентів крові, як у пацієнтів без гемофілії
Хороший	Крововтрата під час та після операції – 10–25% від очікуваної*, але різниця не є клінічно значущою**. Відсутність потреби введення додаткових (незапланованих) доз FVIII, препаратів обхідної дії та потреба переливання компонентів крові, як у пацієнтів без гемофілії
Задовільний	Крововтрата під час та після операції на 25–50% вища від очікуваної* і потребує додаткового лікування: потреба введення додаткових (незапланованих) доз FVIII або препаратів обхідної дії та вища потреба переливання компонентів крові (але не більш як удвічі від очікуваної)
Поганий/відсутній	Крововтрата під час та після операції на > 50% вища від очікуваної*, потребує втручання, її не можна пояснити іншою хірургічною/медичною причиною, окрім гемофілії. Неочікувана гіпотензія або переведення до ВІТ внаслідок кровотечі або об’єм переливання компонентів крові більш як удвічі вищий, ніж очікуваний
*Очікувана – така, як у пацієнтів без гемофілії. Для оцінювання хірургічної крововтрати можна також застосовувати рівні гемоглобіну до і після операції та кількість одиниць перелитої еритроцитарної маси. **Хірургічний гемостаз повинен оцінювати хірург та/або анестезіолог, який брав участь у проведенні операції, а медичні записи слід вести протягом 72 годин після хірургічного втручання.	

Ортопедичні втручання при гемофілії. Пацієнти із гемофілією, які готуються до ортопедичної хірургічної операції, найкращі результати отримують у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із гемофілією. Такі пацієнти мають тенденцію до менш сприятливого прогнозу відновлення функції суглобів та більшої кількості післяопераційних ускладнень порівняно із загальною популяцією. Загалом це зумовлено наявністю ускладнювальних факторів та ушкодженням декількох суглобів.

Післяопераційний догляд пацієнтів із гемофілією потребує, окрім замісної терапії фактором (найкращим варіантом є безперервна інфузія) або іншої профілактики, ретельного контролю болю.

Важливою частиною комплексного лікування є і перед-, і післяопераційна рання мобілізація для отримання оптимального функціонального результату.

Ранню мобілізацію потрібно розпочати якнайскоріше, найкраще — в день хірургічної операції. Сеанси терапії потрібно спрямовувати на відновлення функцій організму, таких як обсяг рухливості та м’язова сила, а потім поступово підвищувати інтенсивність тренувань на функціональність і витривалість. Щоб запобігти формуванню суглобових спайок, вкрай важливо застосовувати ранню мобілізацію і ретельно працювати над відновленням рухливості. Протягом цієї фази також потрібна увага у разі повільного загоювання рани і тканин з урахуванням ризику повтору крововиливу.

Функціональне відновлення є кінцевою метою лікування, але за умови, що відновлені усі можливі функції організму.

Лікування ускладнень, пов’язаних з ОРА, та супутніх захворювань (табл. 16-17).

Таблиця 16. Лікування патології ОРА у ЛЗГ		
Патологія	Критерії	Тактика
Гострий синовіт	Запалення синовіальної оболонки після гострого гемартрозу, триває до 3-х місяців	Регулярні фізичні оцінювання: обсяг рухів суглоба, м’язова сила, наявність випоту в порожнині суглоба, амплітуда рухів, ступінь больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою після кожного гемартрозу; УЗД суглоба
Хронічний синовіт	Запалення синовіальної оболонки, що триває понад 3 місяці	Профілактика 6-8 тижнів (за відсутності регулярної), фізична терапія для покращення м’язової сили і функціонування, селективні інгібітори ЦОГ-2. За відсутності ефекту – хімічний синовіортез 1 ін’єкція/тиждень 5-6 тижнів + 1 доза КФК на кожну процедуру, анестетик місцевої дії, пероральні анальгетики. За відсутності ефекту – селективна емболізація кровоносних судин, які забезпечують кровопостачання синовіальної оболонки, або хірургічна синовектомія (бажано артроскопічна)
Гемофілічна артропатія	Незворотне пошкодження хрящів і кісток із втратою функції суглобів аж до анкілозу	На ранніх стадіях МРТ та УЗД суглобів і м’язких тканин, на пізніх – рентгенографія суглоба. Профілактична замісна терапія, знеболення, фізична терапія, лонгети, ортопедичні пристрої, засоби для пересування; послідовне накладання гіпсових шин та апаратів для розтягування для корекції згинальних контрактур під прикриттям FVIII. Консультація ортопеда; види втручання: синовектомія та чищення суглоба; артроскопія (вивільнення внутрішньосуглобових спайок, видалення елементів, які блокують рух); вивільнення м’язких тканин поза суглобом для лікування контрактур; остеотомія для виправлення кутової деформації; артродез (для гомілковостопного суглоба); заміна суглоба
Псевдопухлина	Специфічне ускладнення гемофілії з потенційною загрозою втрати кінцівки	УЗД, КТ (або КТ-ангіографія), МРТ. На ранній стадії (до утворення псевдокапсули): замісна терапія FVIII 6-8 тижнів; за умов зменшення на УЗД – повторне обстеження через 4-6 місяців. Інші варіанти: аспірація з ін’єкціями фібринового герметика, артеріальна емболізація або радіотерапія. Великі псевдопухлини: хірургічне видалення разом із псевдокапсулою, далі – тривала профілактика
Переломи	Ризик білясуглобових переломів і переломів внаслідок остеопорозу при гемофілічній артропатії	Негайно ввести концентрат FVIII або інший гемостатичний засіб, надалі підтримка FVIII в крові ≥ 50 МО/дл ≥ 1 тиждень залежно від вірогідності крововиливу, локалізації і стабільності перелому; наступні 10-14 днів – підтримка FVIII в крові в межах 20-30 МО/дл до стабілізації перелому; ретельний клінічний моніторинг (ризик компартмент-синдрому); уникати суцільної або роз’ємної гіпсової пов’язки (краще ортопедичний биндаж); при відкритих або інфікованих переломах – зовнішні фіксатори. За можливості уникати тривалої іммобілізації, фізична терапія відразу після стабілізації перелому

Таблиця 17. Лікування супутніх захворювань у ЛЗГ		
Патологія	Особливості	Тактика
Артеріальна гіпертензія	Ризик удвічі вищий, ніж у загальній популяції	Регулярний контроль артеріального тиску, менеджмент, як у загальній популяції
Ішемічна хвороба серця	Частота, як у загальній популяції, але показники смертності – нижчі	Скринінг та менеджмент факторів ризику ССЗ, як у загальній популяції; індивідуальне оцінювання ризику тромбозу і кровотечі, тяжкості ССЗ, консультація кардіолога. При подвійній АТТ – підтримка залишкових рівнів FVIII ≥ 15 -30 МО/дл, при однокомпонентній АТТ ≥ 1 -5 МО/дл; не призначати АТТ пацієнтам із сильнореагуючими інгібіторами. Підтримувати FVIII на рівні 80-100 МО/дл після ЧКВ під час АТТ, після аортокоронарного шунтування – до загоєння рани
Фібриляція передсердь		Консультація лікаря-кардіолога. У пацієнтів із тяжкими – помірними формами гемофілії А враховувати базові рівні FVIII, ризик інсульту за шкалою CHA2DS2-VASc та прогнозований ризик кровотечі внаслідок АКТ. Ризик інсульту < ризику кровотечі: припинити АКТ. Ризик інсульту > ризику кровотечі: АКТ із підтримкою залишкових рівнів FVIII ≥ 15 -30 МО/дл. Високий ризик кровотечі та тромбоемболії: оклюзія вушка лівого передсердя; пацієнтам з інгібіторами АКТ протипоказана
Хвороби нирок	Смертність у 50 разів вища, ніж у загальній популяції; фактори ризику: похилий вік; належність до іншої популяції, ніж європейці зі світлою шкірою; артеріальна гіпертензія; анамнез ниркових крововиливів, гематурії; прийом антифібринолітиків; ВІЛ-інфекція, комбінована антиретровірусна терапія	Перитонеальний діаліз асоціюється з високим ризиком перитонеальних інфекцій, особливо в осіб, інфікованих ВГС/ВІЛ; перевагу надають гемодіалізу із застосуванням гепарину та 1 дози КФК до та після кожної процедури; перед встановленням ПЦВД рівень FVIII – 80-100 МО/дл, наступні 3 дні підтримка на рівні 50-70 МО/дл
Рак/злюкисні пухлини	Частіше пухлини внаслідок ВІЛ-інфекції (неходжкінська лімфома, базальноклітинна карцинома, саркома Капоші) або вірусного гепатиту С (гепатоцелюлярна карцинома); при тромбоцитопенії, індукованій хіміє- та/або радіотерапією, вищий ризик кровотечі	Онкологічний скринінг відповідно до віку; адекватна замісна терапія під час діагностики та лікування злоякісних пухлин; протипухлинні засоби, як для загальної популяції; при тяжкій тривалій тромбоцитопенії постійна профілактична замісна терапія. За відсутності інгібіторів – профілактика ВТЕ за оцінкою індивідуального ризику кровотечі і тромбозу; контроль антитромбіну-3, протеїну С та протеїну S, фактора Віллебранда, плазміногену, визначення інгібітора до плазміногену, що дасть змогу підтримувати активність FVIII на нижчому рівні від діапазону ризику ВТЕ. У разі гострого епізоду ВТЕ – високоінтенсивна АКТ мінімальної тривалості із заміщенням FVIII під ретельним клініко-лабораторним контролем. Безпечність АКТ на тлі застосування еміцизумабу не вивчена
Скорочення: АТТ – антитромботична терапія; АКТ – антикоагулянтна терапія; ВГС – вірус гепатиту С; ВТЕ – венозна тромбоемболія; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.		

V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На час затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. Під час розроблення та застосування внутрішніх документів ЗОЗ необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включають до внутрішніх документів ЗОЗ, і відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України – за електронною адресою: <http://www.drlz.com.ua/>.

Первинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі-терапевти, лікарі-педіатри, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні первинної медичної допомоги пацієнтам із гемофілією А.

Матеріально-технічне забезпечення: оснащення відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби: антигеморагічні засоби (амінокапронова кислота; транексамова кислота).

Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп для симптоматичного лікування.

Спеціалізована медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі: гематологи дитячі, гематологи, ортопеди-травматологи, ортопеди – травматологи дитячі, акушери-гінекологи, генетики; інші фахівці та середній медичний персонал, що беруть участь у наданні спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із гемофілією А.

Матеріально-технічне забезпечення: оснащення відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби: гемостатичні (фактори згортання крові: фактор коагуляції крові VIII; активований рекомбінантний фактор коагуляції VII; десмопресин; еміцизумаб), **антигеморагічні** (амінокапронова кислота, транексамова кислота).

Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп для симптоматичного лікування.

Затверджено Наказом МОЗ України 26 березня 2025 р. № 537
Дата перегляду протоколу: 2028 р.

Друкуються скорочено. Текст адаптовано і уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску Медичної газети «Здоров’я України».

Повний текст протоколу – за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/03/2025_ukpmd_537_gemofiliya-a.pdf



ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів

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

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

Health-ua.com

Видавничий дім «Здоров’я України»

Health-ua.com

Гостра мієлоїдна лейкемія: новини ЕНА 2025 та можливості таргетної терапії

12-13 вересня відбулася Всеукраїнська науково-практична конференція за міжнародної участі «Гематологічні дебати: за межами стереотипів». Захід об'єднав провідних фахівців гематологічного профілю для обговорення актуальних питань діагностики і лікування гематологічних захворювань у сучасній клінічній практиці.



Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, професор, керівник Центру гематології та трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, представив доповідь «Новини ЕНА

2025. Чому потрібно починати з таргетної терапії в лікуванні гострої мієлоїдної лейкемії», де висвітлив ключові досягнення і рекомендації Європейської асоціації гематологів (ЕНА), зокрема питання оптимізації термінів початку терапії при гострій мієлоїдній лейкемії (ГМЛ).

У сучасній онкогематології питання своєчасності початку лікування ГМЛ традиційно розглядалося крізь призму максимальної терміновості. Протягом багатьох років у професійному середовищі панувала думка, що від моменту встановлення діагнозу до початку специфічної терапії має минути не більше 72 годин (Rolling S., 2024). Цей підхід базувався на уявленні про агресивність захворювання і необхідність негайного контролю пухлинної маси. Однак через розвиток діагностичних можливостей та появу таргетних препаратів варто переосмислити цю парадигму, особливо в контексті того, що комплексна молекулярно-генетична діагностика потребує часу, а її результати можуть кардинально змінити терапевтичну стратегію.

В Україні поступово постає система комплексної діагностики гематологічних захворювань, яка передбачає співпрацю з міжнародними лабораторіями і створення власних сучасних діагностичних центрів. Однак навіть за наявності таких структур лікарі постійно стикаються з дилемою, чи починати стандартне лікування негайно, чи дочекатися результатів складної діагностики, яка може тривати від кількох днів до двох тижнів. Це питання стає вкрай гострим, коли пацієнт надходить у середині тижня, а з огляду на чергу проведення досліджень у спеціалізованій лабораторії результати

можна отримати лише через значний проміжок часу. Саме у такі моменти клініцист має вирішити, чи варто застосувати універсальний підхід за схемою «7 + 3», чи є сенс почекати для можливості призначення таргетної терапії.

Дані, представлені на конгресі ЕНА 2025, стали підґрунтям для переосмислення сучасних підходів до початку терапії гострих лейкемій. Було проведено аналіз результатів лікування пацієнтів, яким була запланована інтенсивна хіміотерапія, із розподілом на чотири когорти залежно від часу старту лікування: через 5, 6-10, 11-15 днів та понад 15 днів від моменту встановлення діагнозу. Результати виявилися неочікуваними: **дворічна загальна виживаність не продемонструвала статистично значущих відмінностей між групами.** Ці дані свідчать, що для клінічно стабільних пацієнтів надзвичайно швидкий початок терапії не завжди є критичною умовою ефективності лікування (Rolling S., 2024).

Подібні результати отримано і серед пацієнтів, непридатних до інтенсивної хіміотерапії. У цій когорті також не виявлено суттєвої різниці у відповідях на лікування залежно від часу його ініціації. **Отже, нові дані ставлять під сумнів традиційне уявлення про необхідність невідкладного початку терапії для всіх пацієнтів.** З урахуванням сучасних можливостей молекулярної діагностики та генетичного профілювання пухлин стає очевидним, що коротка затримка початку лікування може бути виправданою, якщо вона дає змогу отримати результати мутаційного аналізу і обрати найбільш раціональну, таргетну або персоналізовану терапію. Тож підхід у лікуванні зміщується від принципу «лікувати негайно» до підходу «лікувати обґрунтовано» — на основі точних біомаркерів, що відкриває шлях до підвищення ефективності терапії та зниження токсичності лікування (Boden D., 2024).

На основі накопичених доказів експерти Європейської мережі з вивчення лейкозів (European LeukemiaNet, ELN) сформулювали рекомендацію, згідно з якою пацієнти з клінічно стабільною ГМЛ можуть чекати

до трьох тижнів від моменту діагностування до початку специфічного лікування (Venditti A., 2025). Ця рекомендація надає реальну можливість для проведення комплексної молекулярно-генетичної діагностики з метою вибору оптимального терапевтичного підходу. Водночас слід розуміти, що різні молекулярні маркери мають різне клінічне значення і, відповідно, різні вимоги до термінів їхнього визначення. Цитогенетичне дослідження рекомендовано проводити протягом п'яти-семи днів, мутації *FLT3* та *IDH* потребують виявлення протягом трьох-п'яти днів, як і мутації *NPM1*. Особливу увагу слід приділити швидкому виявленню транслокації *PML-RARA* за підозри на гострий промієлоцитарний лейкоз, оскільки у таких випадках терапія третиноюном має розпочинатися негайно, навіть за наявності лише клінічно обґрунтованої підозри, ще до отримання молекулярного підтвердження (Dohner H., 2022; Heuser M., 2020).

Варто зазначити, що деякі генетичні аномалії, такі як молекулярно-генетичні маркери мієлодиспластичного синдрому, можуть бути визначені пізніше без суттєвого впливу на загальний результат лікування, особливо якщо немає супутньої цитопенії. Аналогічна ситуація стосується частини параметрів стратифікації групи ризику, якщо не заплановано негайного призначення таргетної терапії. У таких випадках молекулярну характеристику можна провести після досягнення ремісії, коли буде визначатися необхідність і доцільність аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (Dohner H., 2022; Dohner H., 2024).

Важливим є той факт, що на сьогодні існує необхідність диференційованого підходу до стратифікації ризику залежно від того, чи є пацієнт придатним до інтенсивної хіміотерапії. Це означає, що різні генетичні параметри можуть мати різну вагу в ухваленні терапевтичних рішень для різних категорій пацієнтів. Проте ключове питання полягає в тому, чи варте очікування результатів молекулярно-генетичного дослідження тих потенційних переваг, які можна отримати від таргетної терапії. Відповідь на це питання є однозначно позитивною, оскільки включення таргетних препаратів у терапевтичну схему може суттєво покращити результати лікування.

Особливої уваги заслуговує група пацієнтів із мутаціями у генах *IDH*, зокрема у контексті застосування івосиденібу*. Для пацієнтів, непридатних до інтенсивної хіміотерапії, ця таргетна опція демонструє вражаючі результати. Дослідження показало суттєво вищі показники досягнення повної ремісії при комбінації івосиденібу з азациитидином порівняно з монотерапією азациитидином. Це не стало несподіваним відкриттям, адже принцип таргетної дії передбачає більшу ефективність. Однак справжнє значення цього підходу розкривається під час аналізу довгострокових результатів (Montesinos P., 2022).

Дані тривалих спостережень, представлені на конгресі Європейської гематологічної асоціації у 2025 р., демонструють надзвичайно значущу різницю у виживаності без події. Комбінація івосиденібу з азациитидином показала покращення цього показника на 61%

порівняно з монотерапією азациитидином. Ще більш вражаючими є дані щодо загальної виживаності: медіана становила 29 місяців при комбінованій терапії проти майже восьми місяців при використанні лише азациитидину. Це означає покращення загальної виживаності на 58%, що є клінічно надзвичайно значущим результатом для когорти пацієнтів, які не можуть отримувати інтенсивну хіміотерапію (рис. 1; Montesinos P., 2022). Водночас препарат демонструє прийнятний профіль переносимості, що є важливим фактором для цієї категорії пацієнтів, які часто мають супутню патологію і знижені резервні можливості організму.

Отже, сучасні дані дають змогу переглянути традиційний підхід до термінів початку терапії при ГМЛ. Для клінічно стабільних пацієнтів очікування результатів комплексної молекулярно-генетичної діагностики протягом до трьох тижнів є виправданим і може суттєво покращити результати лікування завдяки можливості призначення таргетної терапії. Особливо це стосується пацієнтів із мутаціями *IDH*, для яких застосування івосиденібу демонструє покращення виживаності порівняно зі стандартними підходами. Це свідчить про необхідність розвитку системи швидкої та комплексної молекулярної діагностики як невіддільного складника сучасної онкогематологічної допомоги.



Михайло Васильович Адиров, завідувач відділення гематології, медичний директор Одеського регіонального клінічного проти-пухлинного центру, презентував доповідь «Лікування ГМЛ в умовах сучасних

можливостей», присвячену оптимізації терапевтичних підходів при ГМЛ з урахуванням новітніх таргетних препаратів і молекулярно-генетичної діагностики.

Питання оптимального вибору стратегії лікування ГМЛ залишається предметом активних дискусій в онкогематологічній спільноті. Особливої актуальності набуває проблема вибору між традиційною інтенсивною хіміотерапією і таргетними підходами, передусім в контексті швидкого розвитку молекулярної діагностики та появи нових терапевтичних можливостей. Ключовим залишається питання, чи варто завжди поспішати з початком лікування одразу після встановлення діагнозу ГМЛ, за винятком гострої промієлоцитарної лейкемії, чи доцільніше дочекатися результатів молекулярно-генетичного дослідження для вибору оптимальної терапевтичної стратегії. Пошук балансу між ефективністю лікування та його безпекою для пацієнта стає дедалі важливішим завданням, особливо в умовах обмежених ресурсів і складної клінічної реальності.

Сучасна парадигма лікування ГМЛ дедалі більше зміщується від емпіричного вибору терапії до персоналізованих, молекулярно обґрунтованих стратегій. Хоча клінічна практика часто зосереджена на демонстрації переваг одних схем лікування над іншими, фундаментальним принципом сучасної онкогематології залишається **готовність клініцистів до впровадження інноваційних підходів, навіть якщо вони ще не стали частиною загальноприйнятих стандартів.**

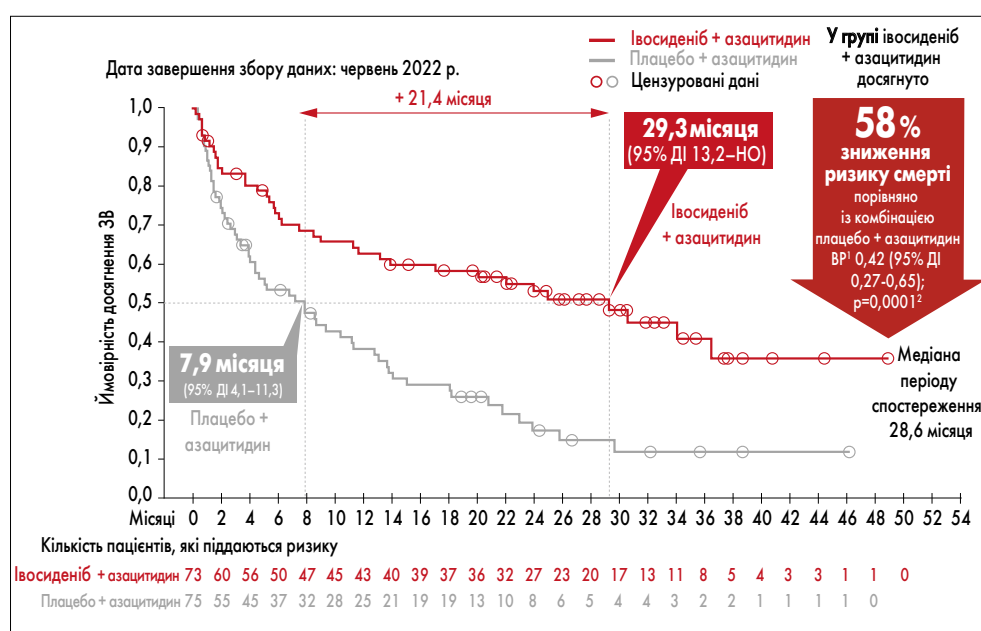


Рис. 1. Дані довгострокового спостереження, що підтвердили клінічно і статистично значущу перевагу комбінації івосиденіб + азациитидин (De Botton et al., 2023; Montesinos P. et al., 2022)

*Вихідний рівень визначали як останню оцінку перед початком застосування досліджуваного препарату.

[†]1-стороннє р-значення.

*В Україні оригінальний 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.

Показовим прикладом є комбінація венетоклаксу з азацитидином, яка ще кілька років тому розглядалася як експериментальна терапевтична опція, а нині визнана стандартом лікування пацієнтів із ГМЛ, непридатних до інтенсивної хіміотерапії або рефрактерних до неї.

Водночас розвиток таргетних підходів надає нові можливості для оптимізації лікування окремих підгруп пацієнтів. Зокрема, особливу увагу привертають інгібітори IDH1, серед яких івосиденіб (Тібсово)* продемонстрував переконливу клінічну ефективність. Аналіз сучасних даних свідчить, що пацієнти з мутацією IDH1, які отримали івосиденіб у першій лінії терапії, мали суттєво вищу загальну виживаність, ніж ті, хто отримував препарат лише після неефективності комбінації венетоклаксу з азацитидином. Ці результати підкреслюють критичне значення ранньої ідентифікації мутацій IDH1 та своєчасного ухвалення рішення на користь таргетної терапії як потенційно більш ефективної першої лінії лікування.

Отже, в сучасній практиці ведення ГМЛ надзвичайно важливо забезпечити повну молекулярно-генетичну характеристику захворювання до початку терапії. Це дає змогу не лише підвищити ефективність лікування, але й реалізувати концепцію справжньої персоналізованої онкогематології, у якій стратегія лікування базується на генетичному профілі пацієнта, а не лише на його клінічному статусі.

З огляду на пріоритетність застосування різних терапевтичних підходів потрібно вирішити, починати лікування негайно чи дочекатися молекулярно-генетичних даних. Сучасні міжнародні рекомендації Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) та ELN детально описують множинні опції лікування, а з 2017 р. кількість доступних таргетних препаратів значно зросла, розширивши терапевтичні можливості. Проте вітчизняна практика суттєво відрізняється від теоретичних стандартів. Пацієнти часто потрапляють до спеціалізованих відділень із затримкою у декілька місяців, що призводить до погіршення стану і неможливості проведення інтенсивної хіміотерапії не через агресивність захворювання, а через відсутність своєчасного доступу до лікування. Імуноцитологічні, цитогенетичні та молекулярно-генетичні дослідження часто фінансово має забезпечити пацієнт, незважаючи на формальні вимоги щодо безоплатності. У деяких закладах наявне обладнання для референс-лабораторій потребує створення організаційних умов, людських ресурсів і формування запиту до Національної служби здоров'я України щодо оплати діагностики. Як засвідчує досвід педіатричної спільноти,

завдяки активній адвокації можна досягти позитивних змін. За умов незадовільного стаціонарного перебування і загальної соматичної занедбаності пацієнтів відсутність терапевтичних альтернатив стає критичною проблемою, позбавляючи багатьох із них можливості отримати необхідне лікування.

Через те що не всі пацієнти перебувають у задовільному стані для початку традиційної індукційної хіміотерапії при ГМЛ, постає питання про доцільність проведення молекулярно-генетичної діагностики перед ухваленням терапевтичного рішення. Парадоксально, але саме воєнний стан дав нагоду для вітчизняних пацієнтів отримати доступ до якісної генетичної діагностики через міжнародні програми підтримки. Якщо така можливість існує, її варто використовувати, щоб визначити, чи потрібна конкретному пацієнтові інтенсивна хіміотерапія з урахуванням усіх клінічних факторів. Критеріями для відмови від інтенсивної хіміотерапії на користь альтернативних підходів може бути похилий вік пацієнта, особливо понад 75 років, згідно з американськими рекомендаціями, хоча у вітчизняних реаліях цей віковий ценз можна знизити до 70 років, високий функціональний статус за шкалою ECOG, зокрема три або чотири бали, та наявність органної недостатності. За таких обставин бажаним є застосування таргетних препаратів, зокрема івосиденіб, при виявленні мутації в гені IDH1.

Наявність інформації про цю мутацію вкрай важлива для вибору стратегії лікування. Хоча існує багато інших генних мутацій, які впливають на патогенез ГМЛ, особливість мутації IDH1 полягає в можливості безпосереднього терапевтичного впливу на неї, причому цей вплив принципово відрізняється від традиційних таргетних препаратів (Dohner H., 2022; DiNardo C.D., 2016). Зазвичай таргетні препарати блокують певну мутацію, що призводить до припинення диференціювання або розмноження злоякісних клітин. Механізм дії івосиденібу принципово інший і базується на розумінні молекулярних наслідків мутації IDH1. Мутований статус гену IDH1 (mIDH1) у злоякісних клітинах призводить до накопичення великої кількості 2-гідроксиглутарату замість нормального метаболіту α-кетоглутарату. Це порушення метаболічних шляхів призводить до стану гіперметилування ДНК, що фактично означає забруднення молекули ДНК численними метильними групами, внаслідок чого генетична інформація не може бути нормально зчитана.

Цей тип лейкомії з мутаціями в генах IDH1 характеризується блокуванням диференціювання мієлобластів саме через те, що 2-гідроксиглутарат викликає гіперметилування ДНК і нормальна генетична інформація стає недоступною для клітинних

механізмів. Клітини залишаються у стані бластів через блокування їхнього диференціювання (Al-Khallaf H., 2017; Mondesir J., 2016). Найважливіше, що це один із трьох типів лейкомії, подібний до ГМЛ, за яких можна розблокувати подальше диференціювання бластів. Саме цей механізм принципово відрізняє цей підхід від класичних методів лікування, навіть під час порівняння з популярною комбінацією венетоклаксу з азацитидином. При застосуванні івосиденіб пацієнти не проходять через стадію аплазії кровотворення, що є критично важливим для ослаблених пацієнтів. Замість знищення злоякісних клітин препарат індукує їхнє диференціювання, яке було заблоковане наявністю мутації та порушенням метаболічних шляхів.

Застосування таргетного інгібітора IDH1 івосиденіб (Тібсово) призводить до нормалізації метаболічного каскаду в клітині (Adeva J., 2021; DiNardo C.D., 2018). Ізоцитрат знову перетворюється на α-кетоглутарат, 2-гідроксиглутарат не утворюється, і відбувається деметилування ДНК. Молекула ДНК знову може виконувати свої функції, передаючи генетичну інформацію для подальшого диференціювання клітин. Отже, парадигма лікування при застосуванні івосиденіб за наявності мутації IDH1 абсолютно відрізняється від класичних таргетних інгібіторів. Замість блокування певних сигнальних шляхів препарат розблоковує нормальні метаболічні процеси клітини, і бласти фактично диференціюються, а не гинуть через цитотоксичний вплив. Пацієнти не проходять через етапи аплазії кровотворення, що надзвичайно важливо з клінічного погляду.

Значна кількість пацієнтів, зважаючи на описані раніше проблеми системи охорони здоров'я і часту затримку початку спеціалізованого лікування, можуть не пережити періодів аплазії кровотворення, що неминуче супроводжують традиційну хіміотерапію. Навіть якщо пацієнти переживають ці періоди, вони потребують значних ресурсних затрат системи охорони здоров'я на лікування ускладнень, зокрема тривалої фебрильної нейтропенії. Механізм дії івосиденіб працює виключно за умови, що молекулярно-генетичним механізмом розвитку лейкомії була саме мутація в гені IDH1. За нормальних умов стовбурові клітини мають незаблоковані метаболічні шляхи і можуть диференціюватися у зрілі клітини. При mIDH1 відбувається епігенетичне перепрограмування через гіперметилування ДНК, блокування диференціювання та неконтрольована проліферація, індукована іншими генетичними порушеннями. Лейкемічний клон набуває всіх класичних властивостей безконтрольної проліферації та блокування диференціювання. Вплив на mIDH1 дає змогу таргетно розблокувати диференціювання, і лікування пацієнта відбувається не через стан аплазії, а через диференціювання бластів із відновленням нормального гемопоєзу фактично фізіологічним шляхом (Montesinos P., 2022; DiNardo C.D., 2018).

Однією з важливих схем лікування для таких пацієнтів є комбінація івосиденіб з азацитидином, оскільки івосиденіб розблоковує диференціювання, а азацитидин блокує неконтрольовану проліферацію злоякісного клону. Така комбінація призводить до покращення показників навіть п'ятирічної виживаності без рецидиву, яка збільшується вдвічі під час застосування цього лікування порівняно з монотерапією азацитидином. Загальна виживаність також суттєво покращується (NCCN, 2024; Marcucci G., 2010; Paschka P., 2010). Особливо демонстративними є дані щодо динаміки абсолютної кількості нейтрофілів під час лікування. Під час застосування монотерапії азацитидином пацієнт проходить через доволі тривалий стан нейтропенії з високим ризиком смерті від інфекційних ускладнень. На противагу цьому під час застосування івосиденіб спостерігається

підвищення кількості нейтрофілів, що забезпечується саме диференціюванням власних клітин. Доведено, що ці нейтрофіли можуть виконувати всі свої імунні функції та захищати пацієнта від бактеріальних ускладнень (рис. 2; Dohner H., 2022; Montesinos P., 2022).

Важливим аспектом застосування івосиденіб є необхідність контролю розвитку специфічного ускладнення — синдрому диференціювання, відомого за досвідом лікування гострої промієлоцитарної лейкомії. Це ускладнення є типовим для препаратів, що індукують диференціювання, і зазвичай ефективно коригується глюкокортикостероїдами.

Під час оцінювання ефективності івосиденіб не слід очікувати швидкої редукції кількості бластів, як при класичних схемах хіміотерапії або комбінації азацитидину з венетоклаксом. Зниження кількості бластів та їхній кліренс у периферичній крові й кістковому мозку відбувається поступово і може бути відстроченим, що є фізіологічним проявом механізму дії препарату, орієнтованого на диференціювання бластів, а не на прямий цитотоксичний ефект (Dohner H., 2022; Montesinos P., 2022).

Основним потенційним ускладненням терапії є синдром диференціювання, симптоматика якого може нагадувати нейтропенічну лихоманку або септичний стан. Відсутність нейтропенії при лікуванні івосиденібом дає змогу відрізнити це ускладнення. Менеджмент включає тимчасове припинення прийому препарату, призначення глюкокортикостероїдів із поступовою відміною та, за необхідності, застосування гідроксисечовини. Пауза у терапії зазвичай не перевищує п'яти днів і не призводить до розвитку рефрактерності, після чого лікування може бути безпечно поновлене.

Протягом перших місяців терапії можливі два-три епізоди синдрому диференціювання, що не є протипоказанням для продовження лікування, а, навпаки, свідчить про реалізацію механізму дії препарату та ефективність терапії.

Не варто очікувати швидкого кліренсу бластів уже після першого курсу лікування. Терапія івосиденібом проводиться безперервно, і наявність бластів у периферичній крові або кістковому мозку навіть після двох-трьох циклів лікування не слід розцінювати як неефективність препарату та підставу для пошуку альтернативних опцій. Це підтверджується результатами довгострокових спостережень, які демонструють, що пацієнти мають дуже тривалі медіани спостереження (Montesinos P., 2022). У деяких випадках медіана загальної виживаності взагалі не була досягнута. Це означає, що велика кількість пацієнтів далі лікується без розвитку рецидиву або смерті, продовжуючи приймати препарат.

Отже, івосиденіб (Тібсово)* є ефективною терапевтичною опцією для пацієнтів із ГМЛ, які непридатні до інтенсивної хіміотерапії. Його унікальний механізм дії, орієнтований на відновлення диференціювання лейкоемічних клітин, а не на прямий цитотоксичний ефект, дає змогу зменшити тривалі періоди аплазії та ризик інфекційних ускладнень, що особливо важливо для пацієнтів похилого віку й ослаблених хворих із супутньою патологією. Клінічні дослідження підтверджують, що комбінація івосиденіб + азацитидин забезпечує покращення загальної виживаності та виживаності без рецидиву порівняно з монотерапією азацитидином, наголошуючи на значенні таргетного підходу та персоналізації терапії у пацієнтів із мутацією IDH1.

Підготувала Олена Речмедіна

Матеріал містить погляди та спостереження експертів щодо лікування ГМЛ, отримані завдяки досвіду клінічної практики.
На замовлення ТОВ «Серв'є Україна»
TSV-C1-2 (2025-2027, 2 years)-28

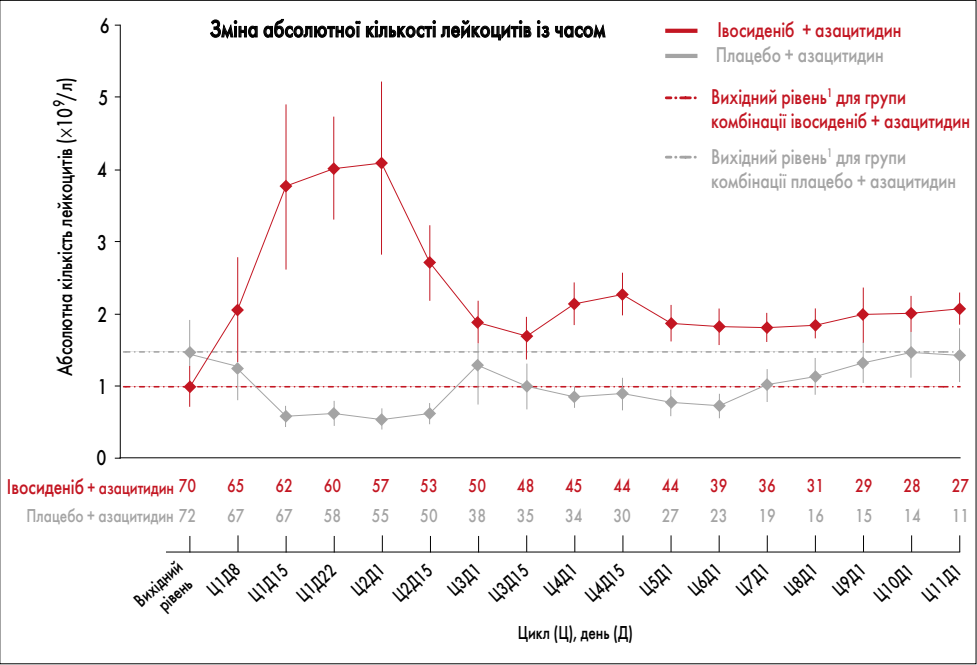


Рис. 2. Показники відновлення кількості нейтрофілів при застосуванні комбінації івосиденіб + азацитидин (Montesinos P. et al., 2022; Dohner H. et al., ASCO 2022)

Сезонні варіації захворюваності на рак та прогнози

Онкологічні захворювання залишаються однією з провідних причин смертності у світі, через що вкрай актуальним є пошук нових підходів до поліпшення прогнозу. В останні десятиліття зростає увага до ролі вітаміну D у профілактиці та лікуванні раку, особливо в контексті сезонних коливань його рівнів в організмі. Географічні та кліматичні фактори, що впливають на синтез вітаміну D, можуть мати значний вплив на розвиток і перебіг онкологічних захворювань. Розуміння сезонних варіацій захворювань і прогнозу захворюваності на рак має важливе значення для оптимізації терапевтичних стратегій, особливо в країнах північних широт з обмеженою інсоляцією. Дослідження взаємозв'язку між сезоном діагностування, статусом вітаміну D та онкологічним прогнозом надає нові можливості для персоналізованої медицини і превентивної онкології.

Захворюваність на рак і прогноз різних типів онкологічних захворювань тісно пов'язані зі статусом вітаміну D в організмі. Переважна більшість епідеміологічних досліджень на кшталт випадок — контроль свідчить, що високе споживання вітаміну D знижує ризик розвитку злоякісних новоутворень [1-5]. Крім того, численні дослідження взаємозв'язку між концентрацією 25-гідроксивітаміну D [25(OH)D] у сироватці крові та ризиком розвитку раку демонструють знижений ризик у групах із високими рівнями 25(OH)D [6, 7].

Проте багато з цих досліджень можуть мати певні недоліки, найважливішим з яких є те, що період латентності для внутрішніх форм раку, ймовірно, є досить тривалим. Отже, споживання вітаміну D і його фотосинтез, а також рівні 25(OH)D у сироватці крові за 10-25 років до діагностування раку можуть бути важливішими за ті показники, що спостерігаються безпосередньо перед виявленням захворювання [8].

Екологічні дослідження переконливіші в цьому аспекті, оскільки базуються на факті, що фотосинтез у шкірі є найважливішим джерелом вітаміну D. Численні дослідження демонструють кореляцію між географічною широтою і показниками захворюваності або смертності від внутрішніх форм раку. За інших однакових умов річний фотосинтез вітаміну D збільшується приблизно на 50% на кожні 10° зменшення географічної широти [9, 10].

Припущення, що сонячна радіація може знижувати ризик розвитку раку, було вперше висловлено у 1937 р. [11]. Обернений зв'язок між географічною широтою та смертністю від раку було виявлено у 1941 р. [12]. Гарланд С. і Гарланд Ф. засвідчили це для раку товстої кишки [13], що пізніше було підтверджено іншими дослідниками [14-17]. Проживання в сільській місцевості, а також міграція на південь знижують ризик розвитку онкологічних захворювань [6, 7, 18].

У проспективному дослідженні було встановлено, що низькі рівні вітаміну D можуть бути пов'язані зі збільшенням ризику і захворюваності, і смертності [7]. Норвегія простягається на значну відстань із півдня на північ (58-71° північної широти) та має однорідне населення щодо типу шкіри й етнічної приналежності. Тому на початку 1990-х рр. було вирішено вивчити градієнти широти для показників захворюваності та смертності від поширених форм раку.

Результати та обговорення досліджень сезонних варіацій

Спільно з дослідниками з Норвезького реєстру раку автори стали першими, хто дослідив варіації прогнозу раку залежно від сезону діагностування [21]. Було виявлено кращий прогноз для випадків, діагностованих влітку та восени, порівняно із зимою і весною. Це було пов'язано із сезонними варіаціями рівнів 25(OH)D у сироватці крові, хоча не був виключений вплив інших факторів.

Дослідження було продовжено, і отримані результати підтверджено для кількох типів раку [19, 20, 22-25]. У більшості досліджень не було виявлено градієнта залежно від географічної широти, хоча для раку молочної залози та легенів спостерігався невеликий, але статистично незначущий градієнт [24, 25].

Шкірна злоякісна меланома становить особливий випадок, оскільки цей рак, ймовірно, викликаний сонячним опроміненням, зокрема еритемогенними дозами. Як і очікувалося, найменша кількість діагнозів

спостерігалася в місяці відпусток (липень, грудень), але навіть для меланоми летальність була найнижчою для пацієнтів, діагностованих у літній сезон [26].

Ці результати підтверджені аналогічним великим дослідженням у Великобританії [27] та іншим у США [28]. Британські дослідники пізніше виявили, що сезонні варіації прогнозу стали меншими після корекції на загальному вищому рівні смертності взимку [29]. Проте зниження смертності серед жінок із діагнозом раку молочної залози восени все ще спостерігалася.

Було підраховано, що збільшення рівня 25(OH)D у сироватці на 25 нмоль/л призводить до 17% зниження загальної захворюваності на рак та 29% зниження загальної смертності від раку [7]. Той факт, що зниження смертності є більшим, ніж зниження захворюваності, вказує на те, що високий рівень 25(OH)D призводить до зменшення летальності, як свідчать дані авторів [9, 21, 23, 24], і величина цього зниження аналогічна тій, яку можна оцінити, використовуючи літній рівень 25(OH)D протягом всього року.

Відповідно до отриманих даних, п'ятирічна летальність від раку товстої кишки, здається, зменшується з географічною широтою в популяції США [30], а співвідношення шансів для зразків у сироватці 25(OH)D, взятих взимку та навесні, мало сильнішу обернену кореляцію з колоректальними аденомами, ніж зразки, взяті влітку та восени [31].

Ключові результати

- **Сезонний ефект на прогноз.** Пацієнти, діагностовані влітку/восени, мають кращий прогноз, ніж діагностовані взимку/навесні.
- **Кореляція з вітаміном D.** Найкращий прогноз збігається із сезонами найвищого статусу вітаміну D у популяції.
- **Кількісний ефект.** Збільшення 25(OH)D на 25 нмоль/л: 17% зниження захворюваності + 29% зниження смертності.
- **Парадокс меланоми.** Навіть для раку, спричиненого сонцем, літні діагнози мають кращий прогноз за зимові.

Взаємодія між дієтичним споживанням вітаміну D і фотосинтезом досі значною мірою не вивчена. Намагаючись з'ясувати цю проблему, автори розширили своє перше дослідження раку товстої кишки [9] і поділили Норвегію на три регіони: із високою та низькою річною дозою УФ-випромінювання і з низькою дозою УФ, але високим споживанням вітаміну D населенням [20].

Нещодавно Хольмберг Л. (2009) та співавт. вивчали прогноз раку молочної і передміхурової залози і виявили, що для цих видів раку існував вищий коефіцієнт ризику смерті для осіб, діагностованих влітку, особливо в липні — серпні [32]. Точка високого коефіцієнта ризику збігалася з низькою середньою кількістю діагнозів і високою часткою запущених випадків, діагностованих влітку. Отже, високий коефіцієнт ризику пов'язувався з пізнім зверненням, що призводило до поганого прогнозу.

Автори спробували знайти подібний зв'язок у своїх даних, але не виявили його [22]. На прикладі раку товстої кишки спостерігалися невеликі зниження кількості

випадків захворюваності в липні та грудні (відпустки), але відсутні відповідні часові точки поганого прогнозу. Фактично виявлено протилежне: несподівано хороший прогноз для діагнозів у грудні.

Автори не мають пояснення для затримки між максимальним статусом вітаміну D (липень — серпень) і точкою діагностування, що призводить до оптимального прогнозу (листопад — грудень). Запропоновано, що можуть відігравати роль такі фактори: сезонні варіації споживання вітаміну D, швидке зимове погіршення статусу вітаміну D, загальнопоганий стан здоров'я в середині зими (грип тощо), високе споживання жирної їжі під час різдвяних свят, що розбавляє вітамін D, та довгострокове зберігання активних метаболітів вітаміну D в організмі.

Роль статусу вітаміну D для раку передміхурової залози була вивчена у Фінляндії [35] та Норвегії [36]. У Фінляндії і високі (понад 80 нМ), і низькі (менше 19 нМ) рівні вітаміну D у сироватці були пов'язані з вищим ризиком. У Норвегії середні (50-80 нМ) та високі (понад 80 нМ) рівні були значно пов'язані з кращим прогнозом. Обидва дослідження підтверджують позитивну роль вітаміну D, але їх не можна безпосередньо порівнювати, оскільки одне стосується ризику, а інше — прогнозу.

Аналіз факторів, що впливають на сезонні варіації

Загальні показники смертності найвищі в зимовий сезон у багатьох країнах високих широт. У деяких, але не у всіх країнах, це також стосується більш специфічних захворювань, таких як рак, серцево-судинні захворювання та грип. Для внутрішніх форм раку автори не виявили послідовних, значущих сезонних варіацій ні захворюваності, ні показників смертності.

З іншого боку, такі варіації прогнозу раку виявлено залежно від сезону діагностування в Норвегії. Найкращий прогноз спостерігається для діагнозів, встановлених влітку і восени, тобто в сезони найкращого статусу вітаміну D у популяції. Не було відповідних сезонних варіацій ні показників діагностування, ні показників смертності, які могли б пояснити варіації прогнозу.

Найімовірнішою причиною цих варіацій є те, що статус вітаміну D в Норвегії значно кращий влітку та восени, ніж взимку і навесні. Раніше сезонні варіації пояснювалися циркувальними варіаціями певних гормонів, але дані не є послідовними.

Для деяких типів раку, таких як рак молочної залози, були запропоновані інші пояснення сезонних варіацій прогнозу [33, 34]. У цих ранніх дослідженнях були виявлені закономірності, що відрізняються від норвезьких: довша виживаність для діагнозів весна — літо в Австралії [34] та для діагнозів жовтень — червень у Фінляндії [33].

Взаємодія дієтичного споживання вітаміну D і фотосинтезу досі значною мірою не відома.

Оскільки фотосинтез вітаміну D зменшується з віком, автори також досліджували різні вікові групи. Приділялася увага частоті відпусток у південних широтах і статевим відмінностям. Було підтверджено, що розраховані та виміряні річні УФ-опромінення [9, 20] є релевантними для реальних опромінень завдяки вивченню показників захворюваності на плоскоклітинні карциноми шкіри в кожному з трьох регіонів.

Висновки

Норвезькі дані підтверджують позитивну роль вітаміну D для прогнозу раку. Найкращий прогноз для діагнозів і початку терапії — влітку та восени, тобто в періоди оптимального статусу вітаміну D. Результати досліджень свідчать про важливість підтримання адекватних рівнів вітаміну D протягом року для поліпшення онкологічного прогнозу.

За матеріалами J.E. Moan, Z. Lagunova, O. Bruland & A. Juzeniene. Seasonal variations of cancer incidence and prognosis. Dermato-Endocrinology. 2010; 2:2, 55-57. DOI: 10.4161/derm.2.2.12664

Підготувала **Анна Сочнева**



Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал



ТОЧНІСТЬ¹ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ^{2,4} У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З IDH1 R132

IDH1

Гострий мієлоїдний лейкоз³
Метастатична холангіокарцинома³

IDH1 - мутація ізоцитратдегідрогенази-1
Фото з фотобанку.

 **ТІБСОВО**
івосиденіб таблетки 250mg

1. Під точністю мається на увазі механізм таргетної дії на івосиденібу (Тібсово), який є інгібітором мутантного ферменту ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH-1).^{3,4}
2. Ефективність івосиденібу (Тібсово) була доведена в дослідженні Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 022;386:1519-1531.
3. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливості застосування, побічні реакції тощо повну інформацію дивіться в діючій інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТІБСОВО. Р/п № UA/20476/01/01, Наказ МОЗ України №908 від 28.05.2024 р.
4. NCCN Guidelines Version 3, 2024. Acute Myeloid Leukemia. Published May 17, 2024

КОРОТКА ОСНОВНА ІНФОРМАЦІЯ

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тібсово

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

ЛІКАРСЬКА ФОРМА:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

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

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

ВЗАЄМОДІЯ:** *Протипоказано:* з індукторами CYP3A4 сильною дією; з дабігатраном

Не рекомендовано: з інгібіторами CYP3A4 помірної або сильною дією; з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT; Івосиденіб інгібує OAT3, транспортний поліпептид органічних аніонів 1B1 (OATP1B1) та 1B3 (OATP1B3). Тому може збільшитися системна концентрація субстратів OAT3 або OATP1B1/1B3. Якщо можливо, слід уникати одночасного застосування Тібсово з субстратами OAT3. Івосиденіб індукує CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 і може індукувати CYP2C19. Тому, може зменшитися системна концентрація субстратів цих ферментів. Під час лікування Тібсово слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів, які не є субстратами CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 чи CYP2C9 з вузьким терапевтичним індексом або субстратами CYP2C19. Ітраконазол або кетоконазол не слід застосовувати одночасно з Тібсово через ймовірну втрату протигрибкової ефективності. Івосиденіб здатний індукувати UGT і тому може зменшитися системна концентрація субстратів цих ферментів. Під час лікування Тібсово слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів, які не є субстратами UGT. *Застереження:* гормональні контрацептиви.

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

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

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

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

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

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

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

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

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ:** За рецептом.

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

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

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна». 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41
Для додаткової інформації відвідайте сайт www.servier.ua
Copyright © 2024, ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені.

TSV-C1-2 (2023-2025, 2 years)-3