



№ 2 (102) 2026 р.  
10 200 примірників\*  
Передплатний індекс 37634



9786727235481

## Онкологія

## Гематологія

## Хімієтерапія



Доктор медичних наук,  
професор  
**Олексій Ковальов**

**Шкільна освіта як інструмент  
профілактики раку:  
новий напрям  
для системи громадського  
здоров'я України**

Читайте на сторінці **7**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Сергій Клименко**

**Стратегія лікування IDH1  
гострого мієлоїдного лейкозу:  
фокус на ЕНА**

Читайте на сторінці **19**



Кандидат медичних наук

**Ольга Костенчак-Свистак**

**Прямі оральні антикоагулянти:  
основна інформація  
для лікарів і пацієнтів**

Читайте на сторінці **16**

ASCO

**Настанови  
для клінічної практики**



**Рекомендації щодо  
тромбопрофілактики  
у пацієнтів з онкологічними  
захворюваннями**

Читайте на сторінці **10**



**Уніфікований  
клінічний протокол**

**Карцинома з клітин Меркеля**

Читайте на сторінці **22**



**Всі випуски тематичного номера  
«Онкологія. Гематологія.  
Хімієтерапія»  
на порталі:**



# Health-ua.com

Спеціалізований  
медичний  
портал



9 786177 233281

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

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- 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, в.о. директора 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
- 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. Пасєнківа**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, в.о. директора 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 НАМН України, член президії НАМН України, в.о. директора 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 НАМН України
- В.Ф. Чехун**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАМН України
- А.А. Шудрак**, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»

Міжнародна медична виставка  
**Public Health**

**30.09-02.10 2026**

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна

На одному майданчику:

**LABEXPO**  
Міжнародна спеціалізована виставка лабораторного обладнання та інноваційних технологій

**Internationalental forum**  
Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Детальніше про виставку на сайті [publichealth.com.ua](http://publichealth.com.ua)

Безкоштовний квиток з промокодом: **ZU26**

QR-код

Організатор виставки:  
**PREMIER**  
Тел: +38 (044) 496 86 45  
E-mail: [ph@pe.com.ua](mailto:ph@pe.com.ua)

**АНОНС**

**Науково-практична конференція**

**Гнатишаківські читання — 2026**

**Мультидисциплінарний підхід до профілактики, діагностики та лікування раку шийки матки**

**5-6 червня**  
**онлайн/офлайн**  
**м. Львів, Premier Hotel Dnister**

Для лікарських спеціальностей:

- акушерство та гінекологія
- генетика лабораторна
- онкогінекологія
- генетика медична
- клінічна онкологія
- судово-медична експертиза
- онкохірургія
- радіонуклідна діагностика
- хірургія
- клінічна лабораторна діагностика
- променева терапія
- патологічна анатомія
- радіологія
- анестезіологія
- терапія
- ультразвукова діагностика
- загальна практика – сімейна медицина
- організація управління охорони здоров'я

Детальніше на сайті:



**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](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)  
Тел.: +380 (95) 117-34-36

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

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»  
Офіс 1, вул. Зодчих, 50А, м. Київ, 03162.  
Підписано до друку травень 2026 р.  
Замовлення № 0073.  
Загальний наклад **10 200** прим.

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

Матеріали з позначкою «реклама» 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 відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою (D) 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 (P) 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 наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, 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.

## НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



## Оновлена стандартизація формування онкодіагнозів в Україні: у центрі уваги TNM і біомаркери

Оновлення методичних рекомендацій Міністерства охорони здоров'я України (Наказ МОЗ України від 7 квітня 2026 р.) щодо формування онкологічного діагнозу суттєво змінює підходи до клінічної документації та міждисциплінарної взаємодії. Запроваджено чітко структурований формат діагнозу, який охоплює анатомічну локалізацію пухлини, морфологічний тип за міжнародною класифікацією (ICD-O), ступінь диференціювання (Grade), TNM-класифікацію з уточненням її типу (cTNM, pTNM, ypTNM), стадію захворювання, біомаркери, метод верифікації та дані про проведене лікування. Така деталізація допомагає уникнути неоднозначностей і забезпечує єдине трактування клінічної інформації всіма учасниками лікувального процесу.

Принциповим нововведенням є відмова від використання неформальних або застарілих скорочень на кшталт «Са» чи «ЗНУ», а також повне виключення поняття «клінічні групи», що не відповідає сучасним міжнародним стандартам. Натомість рекомендовано застосовувати уніфіковані коди і терміни, прийняті у глобальній онкологічній практиці, що полегшує інтеграцію українських даних у міжнародні реєстри та дослідження.

Окрему увагу приділено коректному використанню TNM-класифікації. Чітке розмежування клінічної, патоморфологічної та посттерапевтичної стадій дає змогу точніше оцінювати перебіг захворювання і результати лікування. Важливими є також уточнення щодо мікрометастазів у лімфатичних вузлах, статусу сторожових вузлів і деталізації віддалених метастазів із зазначенням їхньої локалізації. Додатки до рекомендацій містять актуалізовані таблиці відповідності TNM і стадій за системами UICC/AJCC.

Зростає роль патоморфологічної служби, оскільки саме морфологічний висновок із кодуванням за ICD-O стає основою для формування повноцінного діагнозу. Водночас клініцист відповідає за інтеграцію всіх компонентів, серед них біомаркерів (ER, PR, HER2, Ki-67, MSI/MMR, PD-L1 та ін.), які дедалі більше визначають терапевтичну тактику.

Стандартизація онкологічного діагнозу створює підґрунтя для якісної аналітики, формування клінічних реєстрів і моніторингу результатів лікування. У перспективі це дасть змогу точніше оцінювати ефективність терапевтичних стратегій, відстежувати прогресію захворювання та адаптувати лікування до індивідуальних характеристик пацієнта. Очікується, що впровадження нових вимог підвищить якість онкологічної допомоги, зменшить варіабельність клінічних рішень і сприятиме оновленню української онкології відповідно до міжнародних стандартів.

Джерело: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-07-04-2026-473-pro-zatverdzhennya-metodichnih-rekomendacij-shodo-koduvannya-ta-formuvannya-onkologichnogo-diaгнозу-ta-dovidnikiv-rozroblenih-na-osnovi>

## МОЗ України стандартизувало трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин

МОЗ України затвердило перший національний стандарт медичної допомоги «Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин у дорослих та дітей» (наказ № 519 від 17.04.2026). У документі представлена єдина система організації трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) відповідно до сучасних міжнародних підходів і вперше визначені стандартизовані вимоги до всіх етапів лікування – від первинного відбору пацієнта до довготривалого посттрансплантаційного спостереження.

ТГСК залишається одним із ключових методів лікування у разі гострих і хронічних лейкозів, лімфом, апластичних анемії, спадкових імунodefіцитів і низки інших тяжких захворювань крові та імунної системи. Для частини пацієнтів трансплантація є єдиною можливістю досягнення стійкої ремісії або цілковитого одужання. Досі клінічні підходи між окремими центрами могли відрізнятися, що ускладнювало уніфікацію медичної допомоги й оцінювання результатів лікування.

Новий стандарт встановлює чіткий маршрут пацієнта і регламентує обсяг обстежень перед трансплантацією. Особливу увагу приділено оцінюванню функціонального стану органів і систем, інфекційному скринінгу та підбору донора за HLA-сумісністю. Документ також передбачає стратифікацію ризиків ускладнень, що дає змогу індивідуалізувати тактику лікування залежно від віку пацієнта, супутньої патології та основного діагнозу.

Важливою зміною стало закріплення мультидисциплінарного підходу до ухвалення клінічних рішень. До ведення пацієнтів можуть бути залучені гематологи, анестезіологи, інфекціоністи, генетики, трансфузіологи та інші спеціалісти. Така модель відповідає сучасній концепції персоналізованої медицини, де вибір режиму кондиціонування, джерела гемопоетичних клітин і супровідної терапії визначають індивідуально.

У стандарті деталізовано сучасні принципи кондиціонування – підготовки організму до трансплантації. Вибір між мієлоаблативними і зниженими за інтенсивністю режимами має враховувати не лише нозологію, а й загальний соматичний статус пацієнта. Це особливо актуально для дітей, осіб старшого віку та пацієнтів із коморбідними станами, у яких токсичність терапії може суттєво впливати на виживаність.

Окремий блок документа присвячено посттрансплантаційному моніторингу. Значну увагу приділено профілактиці та лікуванню реакції «трансплантат проти хазяїна», інфекційним ускладненням, відновленню імунної системи і довгостроковому оцінюванню якості життя.

Станом на 2026 р. ТГСК в Україні виконують у 13 медичних закладах, а три центри проводять алогенні трансплантації від неродинних донорів – найбільш складний варіант процедури. За перший квартал 2026 р. у країні виконано 126 ТГСК, зокрема 13 дітям. Запровадження єдиного стандарту створює основу для більш прогнозованих клінічних результатів, підвищення безпеки пацієнтів і подальшого розвитку трансплантаційної служби в Україні.

Джерело: <https://moz.gov.ua/uk/medichna-dopomoga-pri-transplantaciyi-kistkovogo-mozku-v-ukrayini-zatverdili-yedinij-standart>

## З М І С Т

## ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

## Діагностика та лікування IDH1-позитивного ГМЛ:

від молекулярного тестування

до таргетної терапії

С.В. Клименко, М.В. Адиров, І.О. Селіна ..... 19-20

## ОНКОЛОГІЯ

## Фруквінтиніб у лікуванні

метастатичного колоректального раку:

клінічний прогрес та перспективи застосування

Yejie Xie, Shu Tang, Ziheng Qin та ін. .... 5-6

## Від флюороскопії до ВП-ЕКГ:

час змінювати стандарт

9

## Рекомендації щодо тромбопрофілактики

у пацієнтів з онкологічними захворюваннями ..... 10-11

## Сучасні стратегії менеджменту полінейропатії,

індукованої хіміотерапією:

фокус на диференційований

вибір фармакотерапії ..... 12-13

## Потенціал біосимілярів

у лікуванні колоректального раку:

фокус на бевацизумабі ..... 15

## Карцинома з клітин Меркеля

Уніфікований клінічний протокол

первинної та спеціалізованої

медичної допомоги. .... 22-26

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

## Прямі оральні антикоагулянти:

основна інформація

для лікарів і пацієнтів

О.Є. Костенчак-Свистак ..... 16-17

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

## Шкільна освіта як інструмент профілактики раку:

новий напрям для системи

громадського здоров'я України

О.О. Ковальов ..... 7



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

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

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

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

### **R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:**



ГАСТРО-  
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



**ОНКОЛОГІЯ**



РІДКІСНІ  
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ  
ДЕРИВАТАМИ  
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

### **ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:**

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



**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРИ УВАГИ ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

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

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

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



VV-MEDMAT-105311  
На правах реклами



Yejie Xie, Shu Tang, Ziheng Qin, Chaogang Yang, Китай

# Фруквінтиніб у лікуванні метастатичного колоректального раку: клінічний прогрес та перспективи застосування

**Колоректальний рак (КРР) залишається однією з найпоширеніших злоякісних пухлин у світі з високою захворюваністю і смертністю. Стандартні методи лікування мають обмежену ефективність при метастатичному КРР (мКРР). Фруквінтиніб – високоселективний інгібітор рецепторів васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGFR) – продемонстрував значну протипухлинну активність та прийнятний профіль безпеки. Дослідження FRESCO та FRESCO-2 засвідчили, що фруквінтиніб достовірно подовжує виживаність без прогресування (ВБП) і загальну виживаність (ЗВ) у пацієнтів із рефрактерним мКРР, утвердивши його статус стандарту терапії третьої лінії. У цьому огляді систематизовано дані щодо механізмів дії, фармакокінетики, небажаних явищ (НЯ) та актуальних клінічних досліджень фруквінтинібу при КРР.**

Згідно з останніми глобальними статистичними даними щодо раку, КРР посідає третє місце за захворюваністю та друге – за смертністю: у 2022 р. у світі зафіксовано понад 1,9 млн нових випадків та 904 000 смертей [1]. Ці цифри свідчать про серйозний тягар захворювання для суспільства і потребу в постійному вдосконаленні терапевтичних стратегій.

В Україні захворюваність на КРР і смертність від нього також демонструють тенденцію до зростання. У Китаї, що є найбільшою за кількістю хворих країною, у 2022 р. було 517 100 нових випадків КРР та 240 000 смертей [2, 3]. Попри певний прогрес у ранній діагностиці та лікуванні, показники виживаності залишаються недостатньо задовільними: одно-, три- та п'ятирічна виживаність пацієнтів із КРР у Китаї становить 79, 72 та 62% відповідно [3].

Сучасні клінічні підходи до терапії КРР передбачають розподіл на лінії лікування залежно від стадії та прогресування хвороби. Для пацієнтів із раннім КРР стандартом залишається хірургічна резекція із можливим доповненням радіо- та хіміотерапією для зниження ризику рецидиву. Принципово складнішою є ситуація з розвинутим КРР, особливо за наявності метастазів. Стандартна терапія першої лінії зазвичай включає режими FOLFOX (оксаліплатин у поєднанні з фторурацилом

та кальцію фолінатом) або FOLFIRI (іринотекан у поєднанні з фторурацилом та кальцію фолінатом) із додаванням таргетних препаратів – бевацизумабу або цетуксимабу [4, 5].

мКРР здебільшого характеризується рефрактерністю до хіміотерапії, що зумовлює обмежену ефективність і низькі показники виживаності [6, 7]. Після прогресування на тлі терапії першої лінії переходять до терапії другої лінії, яка нерідко передбачає зміну хіміотерапевтичного режиму (наприклад, із FOLFOX на FOLFIRI) або приєднання інших таргетних агентів, зокрема регорафенібу [8].

Підвищення ефективності лікування мКРР стало поштовхом до активного пошуку таргетних препаратів та засобів імунотерапії для третьої лінії. Таргетна терапія діє через блокування специфічних молекулярних ланцюгів, що гальмує ріст і поширення пухлинних клітин. Серед широко застосовуваних таргетних засобів при мКРР – антитіла до рецептора епідермального фактора росту (EGFR), зокрема цетуксимаб, та антиангіогенні препарати, зокрема бевацизумаб. Незважаючи на їхню здатність підвищувати ВБП і ЗВ, потрібно зважати на проблеми резистентності та НЯ [6].

Імунотерапія є ще одним перспективним напрямом, що реалізується через ак-

тивацію власної імунної системи пацієнта. Інгібітори PD-1 та PD-L1 продемонстрували значну ефективність під час лікування низькі злоякісних пухлин, зокрема КРР [9]. Проте це насамперед стосується пацієнтів із високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом системи репарації невідповідності (dMMR), для яких інгібітори імунних контрольних точок – ніволумаб та пембролізумаб – є ефективними. Поширеніше застосування імунотерапії при КРР потребує подальшого вивчення [10].

На тлі цих терапевтичних стратегій [4-10] особливої уваги заслуговує фруквінтиніб (HMPL-013) – новий таргетний препарат, який вперше синтезувала компанія Hutchison Whampoa Pharmaceuticals Limited у 2005 р. За механізмом дії це селективний інгібітор VEGFR [11]. Переконали дані щодо протипухлинної активності та задовільна переносимість, підтверджені у ключових клінічних дослідженнях III фази FRESCO та FRESCO-2, стали підставою для реєстрації препарату Національним управлінням з нагляду за медичною продукцією Китаю (NMPA) та Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для лікування пацієнтів із мКРР, які пройшли не менше двох попередніх ліній системної протипухлинної терапії [11, 12]. Препарат характеризується контрольованим профілем безпеки при досягненні клінічно значущого ефекту [13].

## Ангіогенез і таргетування сигнального шляху VEGF/VEGFR

Ангіогенез є необхідним процесом у нормальній фізіології – загоєнні ран та ембріональному розвитку. Втім, надмірний ангіогенез при КРР безпосередньо пов'язаний із метастазуванням. Регуляція ангіогенезу здійснюється переважно через сигнальний шлях VEGF/VEGFR [15], який стимулює проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин, сприяючи формуванню нових судин. Встановлено, що висока експресія VEGF при КРР корелює з гіршим прогнозом [16].

Серед членів родини VEGFR (VEGFR-1, -2 та -3) VEGFR-1 (Flt-1) відіграє відносно незначну сигнальну роль через низьку тирозинкіназну активність [17]. Натомість VEGFR-2 (KDR/Flk-1) є основним

медіатором VEGF-сигналізації та демонструє вищу тирозинкіназну активність, забезпечуючи різноманітні функції судинних ендотеліальних клітин [18]. Зв'язування VEGF із VEGFR-2 активує низьку сигнальних шляхів, зокрема RAS/MAPK, PI3K/AKT і PLCγ, що сприяє ангіогенезу та пухлинній прогресії [19]. VEGFR-3 (Flt-4) переважно задіяний у лімфангіогенезі та набув значення як важлива мішень в онкологічних дослідженнях [15, 20].

Існують два основні підходи до впливу на сигнальний шлях VEGF/VEGFR: моноклональні антитіла, що нейтралізують VEGF, і низькомолекулярні інгібітори, які блокують тирозинкіназну активність VEGFR [21]. Бевацизумаб, що є першим схваленим антиангіогенним препаратом, зв'язується з VEGF і блокує його взаємодію з рецептором, у такий спосіб пригнічуючи пухлинний ангіогенез [22]. Проте тривале застосування бевацизумабу може призводити до формування резистентності, артеріальної гіпертензії, протеїнурії та тромбозів, а також пов'язане з високою вартістю лікування [7]. Ранні низькомолекулярні інгібітори VEGFR – сунітиніб [24], сорафеніб [25], регорафеніб [26], пазопаніб [27] – інгібують одночасно кілька кіназ із невисокою селективністю, що обмежує дозу препарату в умовах максимально переносимої та скорочує тривалість інгібування VEGFR.

Фруквінтиніб (6-(6,7-диметоксихіназолін-4-ілокси)-N, 2-диметилбензофуран-3-карбоксамід) є інгібітором тирозинкінази нового покоління (рис.) [32]. Завдяки високоселективному і потентному пригніченню VEGFR-1, -2 та -3 він ефективно обмежує пухлинний ріст через блокування ангіогенезу та дозрівання пухлинних судин [32]. Препарат може використовуватися як у монотерапії, так і в комбінації з іншими засобами для досягнення комплексного протипухлинного ефекту [32].

## Фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики фруквінтинібу

Під час скринінгу 253 кіназ щодо селективності фруквінтиніб виявив здатність пригнічувати VEGFR-1, -2 та -3 із концентраціями напівмаксимального інгібування (IC<sub>50</sub>) 33, 35 та 0,5 нмоль/л відповідно. Для таких кіназ, як RET, FGFR-1 та c-kit, активність була значно нижчою (IC<sub>50</sub> від 128 до 458 нмоль/л), а більшість інших тестованих кіназ практично не інгібувалася (IC<sub>50</sub> перевищувала 1000 нмоль/л) [33]. Отже, фруквінтиніб є вузькоселективним інгібітором, що принципово відрізняє його від мультикіназних інгібіторів попереднього покоління.

Фруквінтиніб характеризується лінійним фармакокінетичним профілем у китайських пацієнтів із солідними пухлинами. Після одноразового перорального прийому в дозі 1-6 мг препарат швидко всмоктується, а системна експозиція зростає

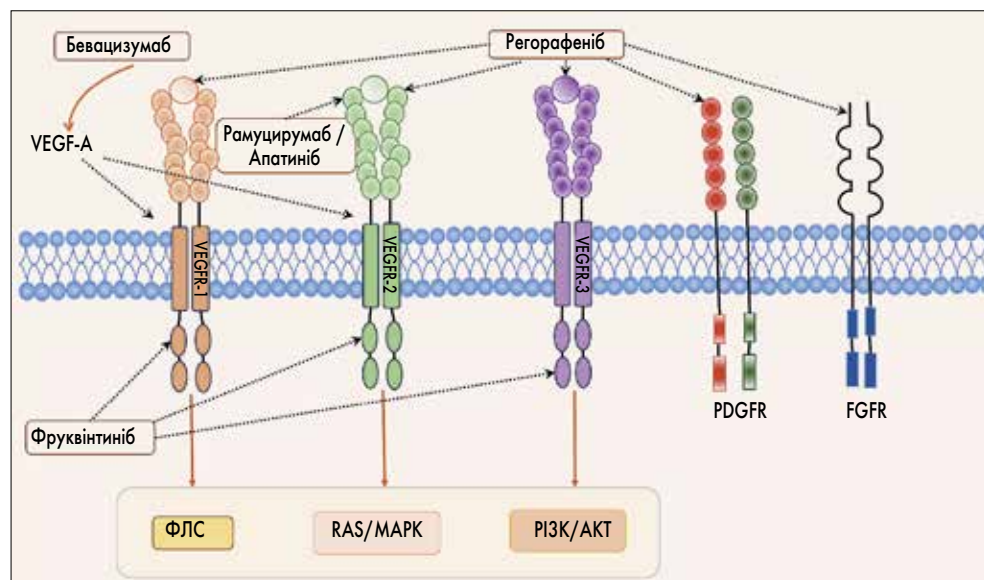


Рисунок. Мішені та пов'язані сигнальні шляхи антиангіогенних препаратів при КРР

VEGFR-1 (-2, -3) – рецептор васкулярного ендотеліального фактора росту 1-го (2-го, 3-го) типу; PDGFR – рецептор тромбоцитарного фактора росту; FGFR – рецептор фактора росту фібробластів; VEGF-A – васкулярний ендотеліальний фактор росту А; ФЛС – фосфоліпаза С; RAS/MAPK – шлях протеїнази, що активується мітогенами; PI3K/AKT – шлях фосфатидилінозитол-3-кінази/протеїнази В.

Продовження на стор. 6.

# Фруквінтиніб у лікуванні метастатичного колоректального раку: клінічний прогрес та перспективи застосування

Продовження. Початок на стор. 5.

пропорційно до дози за мінімальної між-індивідуальної варіабельності [13]. У всіх досліджених дозах  $C_{max}$  досягнуто через 2,0-4,0 год після прийому. Для фруквінтинібу властива повільна елімінація, високе зв'язування із білками плазми (~95%) та невисокий тканинний розподіл [36]. Ці властивості забезпечують стійкі терапевтичні концентрації в плазмі та тривалий період напіввиведення ( $T_{1/2}$  ~42 год). У дослідженні за участі здорових китайських чоловіків, які отримували радіомічену дозу фруквінтинібу, незмінна форма препарату домінувала у плазмі: вона становила 93,33; 94,77; 88,54 та 48,41% загальної радіоактивності через 0,5; 2; 8 та 96 год відповідно [37]. Метаболізм фруквінтинібу відбувається переважно в печінці за участі CYP3A із меншим внеском CYP2C8, CYP2C9 та CYP2C19. Більшість метаболітів екскретується із сечею; лише незначна кількість незміненого препарату виводиться із сечею (0,5%) або калом (5%) [10].

## Клінічні дослідження фруквінтинібу при КРР

Протипухлинна активність фруквінтинібу широко підтверджена у цій низці клінічних досліджень, передусім у лікуванні пацієнтів із хіміорезистентним мКРР.

Дослідження I фази визначило оптимальний режим – 5 мг/добу «3 тижні прийому/1 тиждень перерви» [13]. У фазі Ib (NCT01975077; n = 42) медіана ВБП становила 5,80 міс., медіана ЗВ – 8,88 міс., показник контролю захворювання – 76,2% [38]. Рандомізоване дослідження II фази (NCT02196688; n = 71) підтвердило достовірне подовження ВБП: 4,73 проти 0,99 міс. (BP 0,30; p < 0,001) [38]. Інше дослідження у пацієнтів ≥ 65 років (NCT05025631) зі стратегією ескалації

доз показало медіану ВБП 3,8 міс. та прийнятну переносимість у цій популяції (таблиця) [39].

Рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження III фази FRESCO проходило в 28 клініках Китаю. З грудня 2014-го по червень 2017 р. 416 пацієнтів розподілили у співвідношенні 2:1 на групи фруквінтиніб + найкраща підтримувальна терапія (НПТ) або плацебо + НПТ. Первинною кінцевою точкою була ЗВ. Фінальний аналіз показав, що у групі фруквінтинібу медіана ЗВ становила 9,30 міс. – достовірно більше на 2,73 міс., ніж у групі плацебо, із зниженням ризику смерті на 35% (p < 0,001). Серйозні НЯ були зафіксовані у 15,5% пацієнтів групи фруквінтинібу; в групі плацебо – два випадки НЯ 5-го ступеня. Підгруповий аналіз виявив переваги у виживаності у групі фруквінтинібу з прийнятним профілем безпеки незалежно від того, чи отримували пацієнти раніше анти-VEGF або анти-EGFR-терапію [28].

Дослідження FRESCO-2 стало глобальним рандомізованим, подвійним сліпим плацебоконтрольованим багатоцентровим дослідженням III фази, до якого з вересня 2020-го по грудень 2021 р. залучили 691 пацієнта зі США, Європи, Австралії та Японії. Пацієнтів розподілили у співвідношенні 2:1 на групи перорального прийому фруквінтинібу 5 мг/добу у режимі «3 тижні/1 тиждень» або плацебо. У досліджуваній популяції 96% пацієнтів (n = 666) раніше отримували анти-VEGF-терапію, 39% (n = 268) – анти-EGFR-терапію. Усі пацієнти раніше приймали трифлуридин і типірацил (n = 361; 52%), регорафеніб (n = 58; 8%) або обидва препарати (n = 272; 39%). Первинними кінцевими точками були ЗВ і ВБП. Порівняно

з плацебо, фруквінтиніб знизив ризик смерті на 34% та достовірно подовжив ЗВ (7,4 проти 4,8 міс.; BP = 0,66; 95% ДІ: 0,55-0,80; p < 0,001) і ВБП (3,7 проти 1,8 міс.; BP = 0,32; 95% ДІ: 0,27-0,39; p < 0,001). НЯ 3-го ступеня і вище у групі фруквінтинібу виникали у 63% пацієнтів проти 50% у групі плацебо (НЯ 2-го ступеня і вище). Через 9 міс. після початку прийому препарату 41% пацієнтів групи фруквінтинібу (95% ДІ: 36-46%) залишалися живими проти 28% (95% ДІ: 22-34%) у групі плацебо [40].

Підгруповий аналіз підтвердив достовірне подовження виживаності у групі фруквінтинібу порівняно з плацебо з однорідним ефектом за різними характеристиками: вік, стать, статус за ECOG, расова належність, RAS-статус і попереднє лікування. Це свідчить про широку застосовність фруквінтинібу в різних підгрупах пацієнтів. Особливо важливою є перевага препарату у пацієнтів і з метастазами в печінці, і без них, оскільки ураження печінки традиційно асоціюється з несприятливим прогнозом. Однак вражаючи ефективність фруквінтинібу в цій групі високого ризику свідчить про його потенціал покращувати результати лікування.

## Реальна клінічна практика

Два реальних дослідження на китайській популяції пацієнтів порівнювали ефективність і безпеку фруквінтинібу та регорафенібу при мКРР. У першому дослідженні медіана ВБП у групі фруквінтинібу становила 5,4 міс. (95% ДІ: 4,84-5,96), стабілізація захворювання спостерігалась у 29,3% хворих. НЯ 3-го ступеня, пов'язані з лікуванням, включали шкірні реакції кистей і стоп, загальну слабкість і стоматит (по 6% кожне); НЯ 4-го ступеня не було зареєстровано [41]. Друге дослідження

за участі 105 пацієнтів із мКРР виявило порівнянну ефективність фруквінтинібу та регорафенібу за показниками ЗВ і ВБП; однак показник контролю захворювання (65,3% проти 54,2%) та очікувана часткова відповідь (6,1% проти 2,0%) були вищими у групі фруквінтинібу. Поєднання з імунотерапією демонструвало синергічні ефекти: обидві комбіновані групи (з анти-PD-1-препаратами) мали більшу середню виживаність, ніж групи монотерапії. Показово, що ЗВ була достовірно вищою у пацієнтів, які спочатку отримували регорафеніб, а потім фруквінтиніб, порівняно зі зворотним порядком терапії (15,0 проти 8,3 міс.). Щодо НЯ: частота синдрому долонно-підшовної еритродизестезії (СДПЕ) була вищою у групі регорафенібу, тоді як артеріальна гіпертензія 3-го ступеня частіше спостерігалась у групі фруквінтинібу [42].

## Небажані явища та підходи до їх корекції

Масштабні клінічні дослідження FRESCO і FRESCO-2 не лише підтвердили значну протипухлинну активність фруквінтинібу, але й забезпечили систематичне оцінювання спектра його НЯ.

Артеріальна гіпертензія – найпоширеніше НЯ: частота будь-якого ступеня – 55,4%, ступеня ≥ 3-21,2% [44]. Розвивається приблизно через 10 днів від початку лікування, зазвичай добре контролюється стандартними антигіпертензивними засобами. СДПЕ виникає у 49,3% (ступінь ≥ 3-10,8%) і потребує місцевих зволожувальних і кортикостероїдних засобів, а при тяжких реакціях – корекції дози [45]. Протеїнурию зареєстровано у 42,1% (ступінь ≥ 3-3,2%), вона з'являється ~через 20 днів і зазвичай зворотна після відповідного корегування режиму. Серед інших НЯ – діарея, загальна слабкість, зниження апетиту. Результати досліджень FRESCO та FRESCO-2 продемонстрували значущу клінічну користь і прийнятний профіль безпеки фруквінтинібу у пацієнтів із мКРР. Дослідження FRESCO підтвердило ефективність фруквінтинібу в китайській популяції пацієнтів, тоді як FRESCO-2 додатково зміцнило позиції фруквінтинібу як нового глобального перорального препарату вибору для лікування колоректального раку, надаючи важливий терапевтичний інструмент для пацієнтів із рефрактерним мКРР.

**Отже, клінічна значущість фруквінтинібу як високоселективного інгібітора VEGFR у лікуванні рефрактерного мКРР доведена завдяки дослідженням FRESCO і FRESCO-2, що забезпечили йому статус глобального стандарту третьої лінії терапії.**

Список літератури – в редакції

За матеріалами Xie Y., Tang S., Qin Z., Yang C. Clinical Progress of Fruquintinib in Colorectal Cancer: An Overview. *Pharmaceuticals* 2025, 18, 280. <https://doi.org/10.3390/ph18020280>; Deng Y.-Y., Zhang X.-Y., Zhu P.-F., Lu H.-R., Liu Q., Pan S.-Y., Chen Z.-L., Yang L. Comparison of the efficacy and safety of fruquintinib and regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: A real-world study. *Front. Oncol.* 2023, 13, 1097911. [CrossRef] [PubMed]

Підготувала **Олена Речмедіна**



Таблиця. Опубліковані клінічні дослідження фруквінтинібу при мКРР

Назва дослідження	Місце проведення	К-ть пацієнтів	Критерії включення	Медіана ЗВ, міс. (95% ДІ)	ЗВ, BP (95% ДІ)	Медіана ВБП, міс. (95% ДІ)	ВБП, BP (95% ДІ)	Посилання
<b>Фаза I</b>								
NCT01975077	Китай	42	Невдача стандартного режиму; ≥ 1 вимірюваний осередок (> 10 мм за КТ)	8,88 (7,53-15,53)	–	5,80 (4,01-7,60)	–	[38]
<b>Фаза II</b>								
NCT02196688	Китай	71	Невдача ≥ 2 ліній хіміотерапії; ≥ 1 вимірюваний осередок (> 10 мм за КТ)	7,72 (6,90-10,28) проти 5,52 (3,61-11,30)	0,71 (0,38-1,34)	4,73 (2,86-5,59) проти 0,99 (0,95-1,58)	0,30 (0,15-0,59)	[38]
NCT05025631	Китай	29	Рефрактерність до стандартних режимів; ≥ 4 тижні після останньої терапії	7,6 (6,5-8,7)	–	3,8 (2,7-4,9)	–	[39]
<b>Фаза III</b>								
FRESCO	Китай	416	Невдача стандартного режиму або його відсутність	9,30 (8,0-10,0) проти 6,57 (5,97-7,62)	0,65 (0,51-0,83)	3,71 (2,79-4,63) проти 1,84 (1,81-2,76)	0,26 (0,21-0,34)	[28]
FRESCO-2	Глобальне	691	Стандартна терапія: фторпіримідин-, оксалиплатин-, іринотекан-змісна ХТ, анти-VEGF; при RAS «дикого» типу – анти-EGFR	7,4 (6,7-8,2) проти 4,8 (4,0-5,8)	0,66 (0,55-0,80)	3,7 (3,5-3,8) проти 1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,27-0,39)	[40]

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; КТ – комп'ютерна томографія; ХТ – хіміотерапія.

О.О. Ковальов, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри онкології і онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

# Шкільна освіта як інструмент профілактики раку: новий напрям для системи громадського здоров'я України

**Рак залишається однією з провідних причин смертності у світі та Україні, а його тягар і далі зростає. Водночас сучасні дані переконаливо свідчать, що значна частина новоутворень пов'язана з модифікованими факторами ризику – поведінковими, екологічними і соціальними. Тютюнопаління, нездорове харчування, низька фізична активність, ожиріння, вживання алкоголю та вплив канцерогенів довкілля формують основу сучасного онкологічного профілю населення.**

Попри це система охорони здоров'я традиційно зосереджена на лікуванні вже сформованих захворювань або, в кращому разі, на їх ранньому виявленні.

Скринінгові програми, безумовно, мають велике значення, однак вони не замінюють первинної профілактики – тобто запобігання виникненню хвороби.

У цьому контексті постає ключове питання: чому, знаючи про основні фактори ризику раку, ми обмежено впливаємо на них на рівні популяції? Слід визнати, що до більшості профілактичних інтервенцій вдаються занадто пізно – у дорослому віці, коли поведінкові моделі вже сформовані, тому змінити їх значно важче.

Саме тому дедалі більшої ваги набуває підхід, що передбачає формування здорових звичок у ранньому віці як заходів первинної профілактики онкологічних захворювань. Для цього потрібно залучити школу не лише як освітній простір, а як одну з ключових платформ для впливу на майбутнє здоров'я населення.

## Що таке вчасна профілактика

Незважаючи на очевидність ролі профілактики, її реалізація у сфері охорони здоров'я залишається обмеженою та фрагментарною. Історично усталалося, що медицина зосередилася на лікуванні, а не на попередженні захворювань.

Сучасна онкологія досягла значних успіхів у діагностиці та терапії злоякісних пухлин, розвитку таргетної терапії, імунотерапії та персоналізованого підходу до лікування. Однак ці досягнення не спростовують промовистого факту, що лікування раку, навіть найсучасніше, залишається складним, дорогим і не завжди ефективним на пізніх стадіях.

Скринінг насправді є інструментом вторинної профілактики – він дає змогу виявити захворювання раніше, але не запобігає його виникненню. Отже, навіть найефективніші скринінгові програми не здатні суттєво зменшити захворюваність без паралельного впливу на фактори ризику.

Ще одним важливим аспектом є те, що поведінкові фактори ризику формуються значно раніше, ніж виникає сама хвороба. Харчові звички, рівень фізичної активності, ставлення до паління та алкоголю, а також моделі реагування на стрес закладаються у дитячому та підлітковому віці. Саме в цей період формується «траєкторія здоров'я», яка визначає ризики у дорослому житті.

Отже, намагання впливати на ці фактори вже у дорослому віці часто стикається з серйозними обмеженнями, оскільки потребує зміни усталених поведінкових моделей. Це пояснює відносно низьку ефективність багатьох профілактичних програм, спрямованих на доросле населення.

З огляду на це ефективну первинну профілактику раку потрібно починати значно раніше – на рівні дитячого віку та освітнього середовища.

## Школа як впливовий інструмент онкологічної обізнаності

Школу традиційно розглядають як інституцію, що забезпечує отримання знань. Проте в контексті громадського здоров'я її роль значно ширша – це середовище, де формуються поведінкові моделі, звички та уявлення про здоров'я, що супроводжують людину протягом усього життя.

Саме у шкільному віці закладаються основи способу життя: харчові вподобання, рівень фізичної активності, ставлення до паління й алкоголю, а також здатність критично оцінювати інформацію і соціальний вплив. Ці фактори безпосередньо пов'язані з ризиком розвитку неінфекційних захворювань, серед них і раку.

На відміну від медичних інтервенцій, які часто поширюються на обмежені групи населення, шкільна система має унікальну перевагу – майже повне популяційне охоплення. Це одна з небагатьох платформ, здатних забезпечити масштабований профілактичний вплив на рівні всієї країни.

Важливо також, що школа створює умови для системного та повторюваного впливу. На відміну від одноразових інформаційних кампаній, освітній процес дає змогу поступово формувати знання і навички, закріплювати їх через практику та інтегрувати у повсякденне життя учнів.

Окремого значення набуває соціальний контекст шкільного середовища. Діти і підлітки формують свої поведінкові засади не лише під впливом інформації, але й через взаємодію з однолітками, вчителями та ширшим соціальним оточенням. Отже, школа може стати середовищем формування соціальних норм, які підтримують здорову поведінку.

Практичні приклади такого впливу вже добре відомі. Зниження поширеності паління у багатьох країнах значною мірою пов'язане з освітніми програмами, спрямованими на підлітків. Аналогічно краща обізнаність щодо вакцинації проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) та позитивне ставлення до неї часто формуються саме у шкільному середовищі.

Однак потенціал школи як інструменту профілактики раку використовують недостатньо. Наявним освітнім програмам зазвичай бракує системного підходу до формування онкологічної обізнаності, вони не інтегрують сучасні наукові уявлення про фактори ризику, зокрема концепцію експозому.

У цьому контексті школа постає як ключовий елемент системи первинної профілактики – не лише як освітній простір, а й платформа формування довгострокових стратегій здоров'я на рівні популяції.

## Експозом і український контекст

У сучасній науці дедалі більшого значення набуває концепція експозому – сукупного впливу всіх зовнішніх факторів, з якими стикається людина протягом життя. На відміну від генетичних факторів, які залишаються відносно стабільними, експозом є динамічним і включає поведінкові, екологічні та психосоціальні впливи.

Саме експозом визначає значну частину ризику розвитку неінфекційних захворювань, серед них і раку. Харчування, якість повітря і води, фізична активність, рівень стресу, соціальні умови – усі ці фактори формують складну мережу впливів, що накопичуються і призводять до захворювань у дорослому віці.

У цьому контексті особливого значення набуває дитячий і підлітковий вік, коли організм чутливіший до зовнішніх впливів, а поведінкові моделі ще не остаточно сформувалися. Саме в цей період експозом може мати непропорційно великий вплив на майбутнє здоров'я.

Для України ця проблема особливо актуальна у зв'язку з війною і формуванням так званого воєнного експозому. Він включає не лише прямі фізичні фактори, такі як забруднення повітря і води, вплив продуктів згоряння, важких металів та інших токсичних речовин, але й потужні психосоціальні чинники – хронічний стрес, тривожність, порушення сну, зміни способу життя і харчування. У дітей, що зростають у таких умовах, досвід здоров'я формується в середовищі підвищеного ризику. Порушення режиму харчування, недостатня фізична активність, зростання рівня психоемоційного навантаження, обмежений доступ до якісної медичної допомоги – усе це створює передумови для довгострокових негативних наслідків.

Важливо наголосити, що вплив експозому є кумулятивним. Тобто окремі фактори можуть мати відносно невеликий ефект, але їхнє поєднання і тривала дія здатні суттєво підвищувати ризик захворювань. Саме тому профілактичні стратегії потрібно спрямувати насамперед на формування загальної стійкості до шкідливих впливів.

У цьому контексті освітні програми для школярів набувають нового значення. Вони мають не лише просвітницьку функцію, а й виховувати здатність усвідомлювати і критично оцінювати вплив середовища, ухвалювати обґрунтовані рішення щодо власного здоров'я та адаптуватися до складних умов.

Отже, інтеграція концепції експозому у шкільну освіту замість фрагментарної профілактики забезпечує системний підхід, що враховує реальні умови життя сучасних дітей під час війни. Це забезпечує нові можливості для формування покоління з високим рівнем адаптивності та стійкості до факторів ризику.

## Практична модель для України

Якщо розглядати освіту як інструмент профілактики раку, ключове питання полягає не лише в тому, чого навчати, а й як це реалізувати в умовах української системи освіти та охорони здоров'я.

Важливо наголосити, що йдеться не про створення нової окремої дисципліни як додаткового навантаження на учнів і вчителів, а про інтеграцію елементів онкологічної обізнаності у вже наявні освітні програми.

Освітній компонент можна звести до кількох ключових блоків, зрозумілих і практичних для учнів:

- поведінкові фактори ризику (куріння, алкоголь, харчування, фізична активність);
- прості принципи здорового способу життя без перевантаження теорією – через приклади і повсякденні рішення;
- вакцинація як профілактика раку (насамперед ВПЛ);
- вплив середовища на здоров'я (повітря, вода, побутові фактори);
- навички критичного мислення щодо інформації, реклами та соціального тиску.

Реалістичний підхід полягає в поступовій інтеграції з використанням коротких модулів (1-2 заняття з теми).

Така вирішальна передумова, як підготовка вчителів, переважно не потребує глибокої медичної спеціалізації – достатньо базових знань, методичних матеріалів, чітких алгоритмів подання інформації.

Важлива роль у цьому процесі належить медичним університетам, системам громадського здоров'я, громадським організаціям.



О.О. Ковальов

В умовах війни й обмежених ресурсів особливого значення набувають цифрові рішення: онлайн-модулі для учнів, відео-матеріали, інтерактивні платформи.

Це сприяє масштабуванню програми, забезпеченню доступу навіть у складних умовах, зменшенню навантаження на вчителів.

## Профілактика в умовах війни

Життєві звички сьогоденних українських дітей формуються в умовах, які суттєво відрізняються від мирного часу. Хронічний стрес, порушення звичного способу життя, зміни у харчуванні, обмежена фізична активність, вплив факторів довкілля – усе це чинники підвищеного ризику у майбутньому.

За цих обставин профілактика набуває не лише медичного, а й соціального значення.

Освіта стає одним із небагатьох стабільних інструментів, який зберігає системність навіть у кризових умовах, охоплює більшість дітей, має вплив на довгострокові наслідки вже сьогодні.

Фактично йдеться про формування післявоєнного покоління, здоров'я якого значною мірою визначатиметься рішеннями, ухваленими зараз.

Для впровадження такого напрямку на початковому етапі не потрібні масштабні ресурси. Достатньо розробити короткий пілотний модуль (програму з 5-10 тем), апробувати його у вибраних школах, залучити лікарів і студентів медичних університетів, оцінити результати через прості індикатори (знання, ставлення).

## Висновки і заклик до дії

Сучасна онкологія досягла значного прогресу в діагностиці та лікуванні злоякісних пухлин. Проте без уваги до первинної профілактики ці досягнення не зможуть суттєво змінити загальної структури онкологічної захворюваності.

Освіта, зокрема шкільна, є одним із найбільш недооцінених інструментів профілактики раку. Саме в дитячому і підлітковому віці формуються поведінкові моделі, які визначають ризик розвитку хвороб у дорослому житті. Ігнорування цього етапу означає втрату можливості впливати на здоров'я населення на найбільш ефективному рівні.

В умовах сучасної України ця проблема набуває особливого значення. Вплив війни формує нову реальність – так званий воєнний експозом, який поєднує психосоціальні, поведінкові та екологічні фактори ризику. Здоров'я дітей, що зростають у цих умовах, значною мірою залежить від рішень, ухвалених уже сьогодні.

У цьому контексті інтеграцію онкологічної обізнаності у шкільну освіту потрібно розглядати не як окрему ініціативу, а як стратегічний напрям державної політики у сфері громадського здоров'я.

Необхідні кроки є цілком реалістичними:

- включення базових елементів профілактики раку до освітніх програм;
  - підготовка вчителів із використанням сучасних методичних підходів;
  - розвиток співпраці між системами освіти та охорони здоров'я;
  - підтримка пілотних проєктів із подальшим масштабуванням.
- Особлива роль у цьому процесі належить медичним університетам і громадським організаціям, які здатні стати містком між наукою, освітою та практикою.

Фактично йдеться про формування нового напрямку – освітньо орієнтованої профілактики раку, що має потенціал стати важливим складником сучасної системи громадського здоров'я.

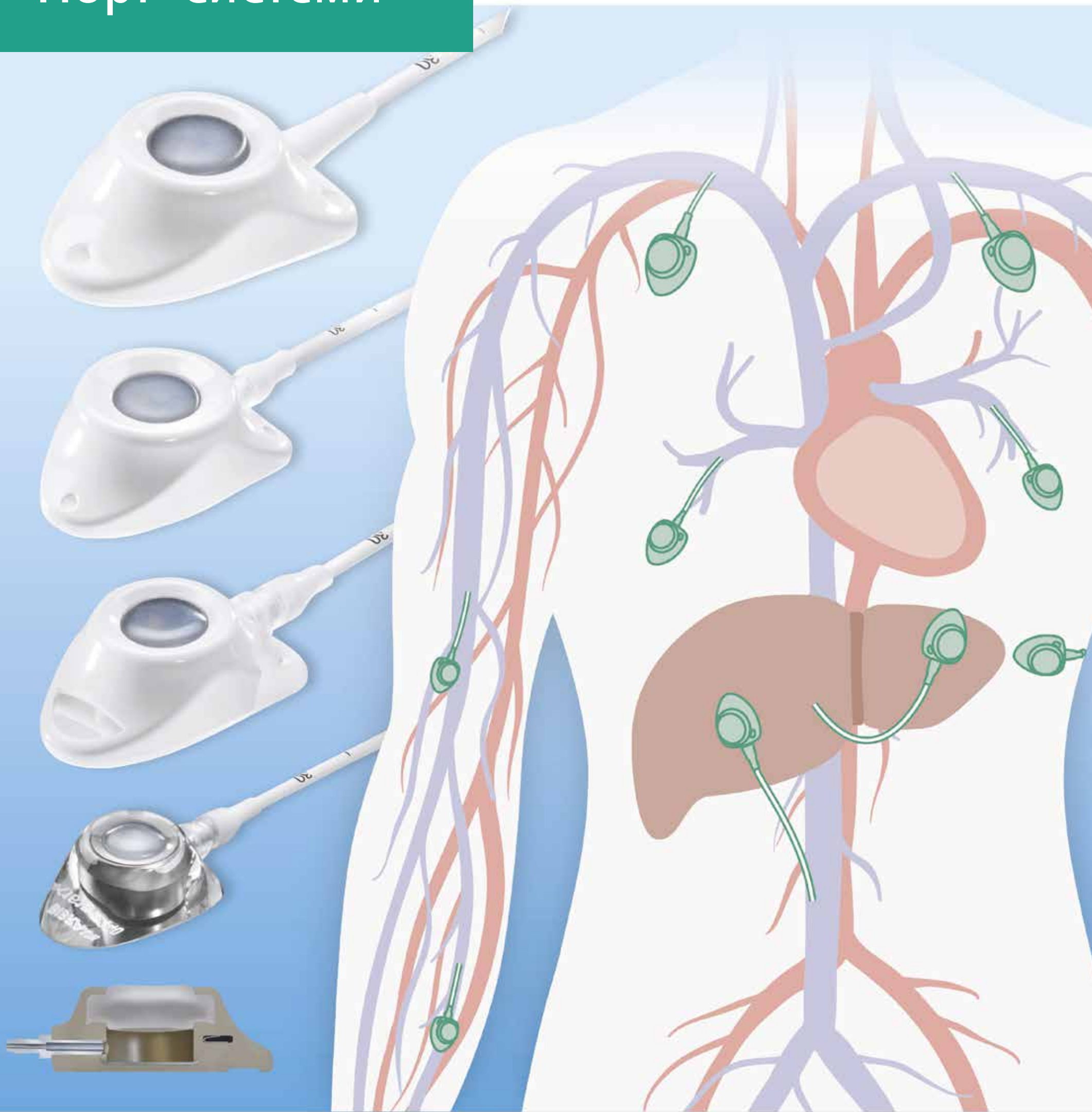
**Сьогодні Україна має унікальну можливість не лише адаптувати наявні підходи, а й сформувати власну модель профілактики, що враховує сучасні проблеми, серед них вплив експозому та наслідки війни.**

**Ухвалені сьогодні рішення визначатимуть структуру захворюваності через 10-20 років. І саме освіта може стати інструментом, здатним змінити цей прогноз.**

# Celsite®

## Порт-системи

**B | BRAUN**  
SHARING EXPERTISE



# Менше болю. Більше турботи.

ТОВ «Б. Браун Медікал Україна», Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, 6-з. Тел./факс: +38 (044) 351 11 30, e-mail: info.bbmu@bbraun.com, www.bbraun.ua

Реклама

# Віг флюороскопії до ВП-ЕКГ: час змінювати стандарт

**Внутрішньопорожнинна електрокардіографія (ВП-ЕКГ) як метод верифікації положення кінчика центрального венозного катетера набуває дедалі більшого значення в онкологічній практиці. Сучасні міжнародні настанови з інфузійної терапії надають перевагу ВП-ЕКГ, проте в багатьох закладах досі домінує рентгенологічний контроль. Наявні дані свідчать, що перехід на ВП-ЕКГ не лише покращує клінічні результати, а й суттєво знижує витрати на одну процедуру і скорочує час імплантації, через що ця технологія приваблива і з клінічного, і з фармакоекономічного погляду.**

Пристрої центрального венозного доступу (CVAD) є невіддільним складником лікування пацієнтів, забезпечуючи тривале введення хіміотерапевтичних препаратів, парентерального харчування, препаратів крові та інших інфузійних засобів [1, 2]. Попри клінічну ефективність цих пристроїв, існує загроза механічних, інфекційних і тромботичних ускладнень, значну частку яких пов'язують із неправильним положенням кінчика катетера [3, 4]. Усі сучасні настанови і консенсусні документи визначають каво-атріальне з'єднання як оптимальне місце розташування кінчика CVAD і наполегливо рекомендують застосування інтрапроцедурних методів верифікації в реальному часі [5, 6].

Однак рентгенологічні методи, такі як постпроцедурна рентгенографія органів грудної клітки (ОГК), досі поширені у клінічній практиці, незважаючи на нижчу точність, неминуче променеве навантаження і значні організаційні й фінансові витрати [7, 8]. Відповідно до вимог Директиви ЄС 2013/59/Euratom, дози іонізуючого опромінення для пацієнтів і медичного персоналу потрібно цілеспрямовано знижувати, що є додатковим аргументом на користь відмови від рентгенологічного підходу там, де є ефективна альтернатива [9].

Пошук безпечних, точних і фармакоекономічно ефективних альтернатив набуває особливого значення для ухвалення управлінських рішень на рівні клінік і відділень. Наведені нижче дані двох досліджень, доповнені наявною доказовою базою, обґрунтовують перехід до ВП-ЕКГ як операційного стандарту при імплантації CVAD тривалого застосування.

## Принцип методу і сформована доказова база

Метод ВП-ЕКГ базується на використанні катетера як «мандрівного внутрішньопорожнинного електрода». Під час просування кінчика катетера через верхню порожнисту вену (ВПВ) у напрямку до правого передсердя реєструють характерні зміни амплітуди Р-хвилі у II відведених ЕКГ: під час наближення до каво-атріального з'єднання позитивна амплітуда Р поступово зростає і досягає максимуму; під час заглиблення кінчика в порожнину правого передсердя з'являється двофазна або від'ємна Р-хвиля. Точка максимальної позитивної амплітуди хвилі Р відповідає оптимальному положенню кінчика катетера [10].

Ця технологія не є новою: вперше вона була запропонована ще в 1940-х рр. для електрофізіологічних досліджень, проте широке клінічне застосування для верифікації CVAD отримала лише в останні два десятиліття [10].

**Серія раних досліджень із використанням черезстравохідної ехокардіографії як золотого стандарту підтвердила вищу точність ВП-ЕКГ порівняно з рентгенографією ОГК, інтрапроцедурний характер методу і відсутність променевого навантаження [11-13].**

Результати метааналізу G. Liu et al. (2019) засвідчили вищу частоту успішного позиціонування кінчика катетера за допомогою ВП-ЕКГ під час встановлення периферично введеного центрального катетера (PICC) порівняно з традиційними методами [14]. У багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні L. Yuan et al. (2017) продемонстрували перевагу ВП-ЕКГ в онкологічних пацієнтів над використанням традиційних анатомічних орієнтирів щодо правильного позиціонування з першої спроби [15]. Провівши проспективне когортне дослідження, A. Bloemen et al. (2018) верифікували правильне положення кінчика катетера у 94% пацієнтів (n = 117) під час першої спроби і виявили значну економічну перевагу ВП-ЕКГ [16]. Враховуючи сукупність даних, Infusion Therapy Standards of Practice (J Infus Nurs, 2024) однозначно рекомендують ВП-ЕКГ як переважний метод інтрапроцедурної верифікації CVAD [5].

## Аналіз витрат на імплантацію залежно від методу верифікації

Ретроспективний аналіз проспективно зібраних даних, проведений F. Pinelli et al. (2025), базувався на досвіді венозного відділу університетської лікарні Кареджі (Флоренція, Італія) на 1400 ліжок. Дослідники оцінили всі PICC і порт-системи, встановлені протягом 2022 р. Первинною метою було визначити, наскільки заклад зможе скоротити

річні витрати завдяки переходу на метод ВП-ЕКГ. Детальну структуру витрат (обладнання, оплата праці персоналу, логістика) надала служба управлінського обліку лікарні [1].

Базові витрати на одну процедуру імплантації порт-системи становили приблизно €309,10 незалежно від обраного методу верифікації положення катетера. У цю суму закладено вартість самого пристрою (€120), хірургічних витратних матеріалів (€50), оплату години роботи лікаря (€89,10) та використання маніпуляційної/операційної (€50).

У разі застосування традиційного флюороскопічного контролю до цієї суми додавали витрати на експлуатацію ангиографічного кабінету і залучення лікаря-рентгенолога. Сукупно це збільшувало вартість однієї імплантації до €921,04. Натомість під час використання методу ВП-ЕКГ додаткові витрати обмежувалися лише орендою монітора (€1500 на рік, що еквівалентно €1,76 за процедуру) та закупівлею одноразового кабелю (€10,92). Отже, загальна вартість становила €351,42, що дало змогу зекономити €569,62 на кожній процедурі.

Звісно, у близько 7% пацієнтів (наприклад, із фібриляцією передсердь) застосування ВП-ЕКГ є технічно неможливим, тому їм доводилося додатково виконувати рентгенографію ОГК. Річні витрати на ці обстеження становили €2161,11. Проте навіть із їх урахуванням, а також якщо взяти до уваги витрати на репозицію катетерів після первинного неправильного позиціонування під час рентгенологічного контролю (частота 5%; €926,17 за репозицію), чиста річна економія від переходу на ВП-ЕКГ лише для порт-систем сягнула €425 836,58.

Стандартні витрати на встановлення одного PICC: €278,74 (пристрій – €60, медичні матеріали – €50, година роботи лікаря – €89,10, медсестри – €29,64, використання маніпуляційної – €50).

У разі рентгенографічної верифікації до цієї суми долучали витрати на транспортування пацієнта до відділення радіології (€15,00) і безпосередньо виконання знімка (€41,00), що загалом становило €364,38 за процедуру. Водночас упровадження ВП-ЕКГ (з урахуванням амортизації обладнання €1,55 за процедуру та вартості одноразового кабелю €10,92) знизило загальну вартість до €320,85. Економія становила €43,53 на кожному пацієнті.

Сумарна річна економія медичного закладу від упровадження ВП-ЕКГ як рутинного стандарту верифікації для обох типів пристроїв становила €518 198,55. Водночас варто зазначити, що цей розрахунок враховує виключно прямі медичні витрати. Якщо взяти до уваги непрямі чинники, такі як затримки початку терапії, логістичне навантаження на персонал, дискомфорт пацієнта під час транспортування та підвищений ризик внутрішньолікарняних інфекцій, реальна цінність методу ВП-ЕКГ стає ще очевиднішою [1, 17].

## Дані онкологічної практики

L. Shi et al. (2022) провели ретроспективне дослідження серед 255 онкологічних пацієнтів, яким імплантували пристрій венозного доступу (totally implantable venous access port – TIVAP) у верхній частині руки – через *v. basilic* або *v. brachial* – із використанням ультразвукового наведення під час пункції та технікою Селдінгера. В усіх пацієнтів встановлювали порт-систему Infusion Port, модель 5 Fr (B. Braun) [18].

Пацієнтів розподілили на дві групи: з верифікацією положення за допомогою ВП-ЕКГ (n = 138) і традиційним методом вимірювання з подальшою корекцією під контролем цифрової субтракційної ангиографії (DSA) (n = 117). Групи були порівнянними за демографічними показниками, розподілом за статтю, масою і зростом тіла, локалізацією пункції [18].

Технічно процедура у групі ВП-ЕКГ передбачала підключення триелектродного ЕКГ-монітора до катетера через троакарну голку після введення інтродюсера. На етапі просування катетера у ВПВ реєстрували характерні зміни Р-хвилі у II відведенні. Зупинку та фіксацію катетера здійснювали на рівні максимальної позитивної амплітуди Р-хвилі (до появи двофазного або від'ємного варіанта), що відповідає розташуванню кінчика в нижній третині ВПВ – оптимальній позиції [18]. У групі традиційного методу резервовану довжину катетера попередньо розраховували від місця пункції до правого груднино-ключичного суглоба

і далі до рівня третього ребра, а потім корегували під флюороскопічним контролем ЦСА.

Переважа розташування порту у верхній частині руки перед класичним грудним підходом полягає у відсутності ризику пневмотораксу, гемотораксу та синдрому «затискання» (pinch-off syndrome), вищому рівні задоволеності пацієнтів (особливо жінок) і кращому косметичному результаті [19]. Для онкологічних пацієнтів, які потребують тривалих курсів хіміотерапії, ці переваги мають суттєве значення для якості життя.

Правильного позиціонування кінчика катетера (у ВПВ або каво-атріальному з'єднанні) з першої спроби досягнуто у 95,65% пацієнтів групи ВП-ЕКГ проти 82,91% у групі традиційного методу (p = 0,0018). Оптимальне положення (нижня третина ВПВ) верифіковано у 90,58% проти 68,38% відповідно (p < 0,0001). Середній час операції у групі ВП-ЕКГ становив 46,28 ± 9,76 хв порівняно з 63,26 ± 8,76 хв у групі традиційного методу (p = 0,0226) [18].

**Коротшу тривалість операції при ВП-ЕКГ можна пояснити тим, що немає потреби в повторних рентгенологічних перевірках і корекції положення після введення катетера.**

У групі традиційного методу неточне початкове позиціонування потребувало додаткового флюороскопічного контролю і маніпуляцій у ДСА-режимі, що подовжувало процедуру і збільшувало дозу опромінення для пацієнта і медперсоналу [18].

Загальна частота ускладнень у групі ВП-ЕКГ виявилася нижчою і становила 6,5% (9/138) проти 10,3% (12/117) у групі традиційного методу. Зокрема, використання ВП-ЕКГ дало змогу майже вдвічі знизити частоту флебітів (2,2% проти 4,3%) і венозних тромбозів (1,4% проти 3,4%), хоча частота аритмій залишалася порівнянною (2,9% проти 2,6%). Хоча через невеликий розмір вибірки ця різниця не досягла статистичної значущості, клінічна тенденція до зменшення кількості тромботичних і запальних ускладнень на тлі застосування ВП-ЕКГ є очевидною [18].

## Висновки

Перехід від флюороскопії та рентгенографії ОГК до ВП-ЕКГ при верифікації положення кінчика катетера під час імплантації CVAD (порт-систем і PICC) є клінічно обґрунтованим, технічно здійсненним і фармакоекономічно вигідним. Дані дослідження F. Pinelli et al. (2025) демонструють потенційну сукупну річну економію понад €518 000 в одному центрі лише завдяки переходу на ВП-ЕКГ. Результати дослідження з порт-системою B. Braun (Infusion Port 5 Fr) підтверджують переваги методу у специфічній популяції онкологічних пацієнтів: вища частота точного першого позиціонування (95,65% порівняно з 82,91%), скорочення часу процедури, тенденція до меншої частоти ускладнень – флебіту і тромбозу.

**У поєднанні з наявними метааналізами, рандомізованими і проспективними когортними дослідженнями отримані дані формують достатню доказову базу для рекомендації ВП-ЕКГ як стандарту верифікації при імплантації CVAD тривалого застосування в онкологічній практиці.**

Флюороскопію і постпроцедурну рентгенографію ОГК слід зберігати лише як резервний метод, у разі коли ВП-ЕКГ технічно неможлива (фібриляція передсердь, технічні несправності).

## Література

- Pinelli F, Firenzuoli F, Romagnoli S. et al. Intracavitary ECG versus X-ray guidance for central venous access device tip location: A cost-effectiveness analysis. *J Vasc Access*. 2025. DOI: 10.1177/11297298251345989.
- Falanga A., Ay C., Di Nisio M. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023; 34: 452-467.
- Takashima M., Schults J., Mihala G. et al. Complication and failures of central venous access device in adult critical care settings. *Crit Care Med* 2018; 46: 1998-2009.
- Pinelli F., Balsorano P., Mura B. et al. Reconsidering the GAVeCeLT Consensus on catheter-related thrombosis, 13 years later. *J Vasc Access* 2021; 22: 501-508.
- Nickel B., Gorski L., Kleidon T. et al. Infusion Therapy Standards of Practice, 9th Edition. *J Infus Nurs*. 2024 Jan-Feb 01;47(1S Suppl 1): S1-S285. doi: 10.1097/NAN.0000000000000532.
- Pinelli F., Pittiruti M., Annetta M.G. et al. A GAVeCeLT consensus on the indication, insertion, and management of central venous access devices in the critically ill. *J Vasc Access* 2024. DOI: 10.1177/11297298241262932.
- Shi L., Chen H., Yang Y., Li H., Zhang J. Application of intracavitary ECG for positioning the totally implantable venous access port in the upper arm of cancer patients. *Exp Ther Med* 2022; 24: 477. DOI: 10.3892/etm.2022.11404.

Повний список літератури – у редакції.

Підготував Максим Голуб

Реклама

# Рекомендації щодо тромбoproфілактики у пацієнтів з онкологічними захворюваннями



**Тромбoproфілактика (ТП) – це комплекс заходів, спрямованих на запобігання утворенню тромбів у судинах. Для пацієнтів з онкологічними захворюваннями вона особливо важлива, оскільки ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень у них значно вищий. Команда неприбуткової освітньої організації Global Medical Knowledge Alliance (GMKA) в межах проєкту «Програма покращення якості надання медичної допомоги в Україні» підготувала важливі рекомендації з ТП для онкопацієнтів. Вони розроблені на основі ASCO Clinical Practice Guideline Update 2023 для лікарів, які працюють з онкопацієнтами, і допоможуть запобігати тромбоемболічним ускладненням.**



Тромбоемболічні ускладнення, такі як венозна тромбоемболія (ВТЕ) чи тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), не лише погіршують прогноз, а й становлять серйозну загрозу для життя. Саме тому профілактика є критично важливою.

## Чому ризик тромбозів у онкопацієнтів вищий?

- **Гіперкоагуляція.** Онкологічні захворювання змінюють роботу згортальної системи, що сприяє утворенню тромбів.
- **Тривала іммобілізація.** Зниження фізичної активності під час лікування (хіміотерапії, операцій або тривалої госпіталізації) сповільнює кровообіг і підвищує ризик тромбозів.
- **Дія лікарських препаратів.** Деякі протипухлинні засоби та гормональна терапія можуть впливати на згортання крові, збільшуючи ймовірність тромбоутворення.

## Що включено в рекомендації?

- Критерії призначення ТП у госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів.
- Вибір препаратів: низькомолекулярний гепарин (НМГ), апіксабан, ривароксабан – коли і для кого?
- Особливості ведення пацієнтів після операцій.
- Тривалість антикоагулянтної терапії.
- Оцінювання ризиків за шкалою Хорана.

## Клінічне питання 1. Чи варто госпіталізованим пацієнтам зі злоякісними захворюваннями отримувати ТП?

### Рекомендація 1.1

Госпіталізованим пацієнтам, у яких активна стадія злоякісного захворювання і гострий стан або обмежена рухливість, варто пропонувати фармакологічну ТП у разі відсутності кровотечі або ж інших протипоказань.

**Якість доказів:** проміжна. **Сила рекомендації:** помірна.

### Рекомендація 1.2

Госпіталізованим пацієнтам, яким заплановане хірургічне лікування без додаткових факторів ризику, може бути запропонована фармакологічна ТП у разі відсутності кровотечі чи інших протипоказань.

**Якість доказів:** низька. **Сила рекомендації:** помірна.

### Рекомендація 1.3

Рутинну фармакологічну ТП не слід пропонувати пацієнтам, госпіталізованим виключно для проведення невеликих процедур (біопсія утворень шкіри, біопсія під контролем УЗ тощо), а також тим, хто отримує інфузійну хіміотерапію, та пацієнтам, яким запланована трансплантація стовбурових клітин/кісткового мозку.

**Якість доказів:** недостатня. **Сила рекомендації:** помірна.

## Клінічне питання 2. Чи повинні амбулаторні пацієнти зі злоякісними захворюваннями отримувати ТП протягом системної хіміотерапії?

### Рекомендація 2.1

Рутинну фармакологічну ТП не варто пропонувати всім пацієнтам зі злоякісними захворюваннями, що отримують амбулаторне лікування.

**Якість доказів:** від проміжної до високої. **Сила рекомендації:** сильна.

### Рекомендація 2.2

Групі пацієнтів високого ризику зі злоякісними захворюваннями (оцінка 2 за шкалою Хорана або вища перед початком нового режиму системної хіміотерапії) може бути запропонована ТП апіксабаном, ривароксабаном чи НМГ за умови відсутності вагомих факторів ризику кровотечі та відсутності несумісності з іншими лікарськи-

ми засобами. Розглядаючи таку терапію, слід обговорити із пацієнтом відносні переваги та шкоду від лікування, його вартість і тривалість профілактики.

**Якість доказів:** від проміжної до високої для апіксабану та ривароксабану, проміжна для НМГ. **Сила рекомендації:** сильна.

### Рекомендація 2.3

Пацієнтам із мієломною хворобою, які отримують режими лікування на основі талідоміду чи леналідоміду з хіміотерапією та/або дексаметазоном, слід пропонувати фармакологічну ТП аспірином або НМГ (для пацієнтів із низьким ризиком) та НМГ (із високим ризиком).

**Якість доказів:** проміжна. **Сила рекомендації:** сильна.

## Клінічне питання 3. Чи повинні пацієнти зі злоякісними захворюваннями, яким виконують хірургічне втручання, отримувати передопераційну ТП?

### Рекомендація 3.1

Всім пацієнтам зі злоякісним захворюванням, яким виконують великі хірургічні втручання, слід пропонувати фармакологічну ТП або нефракційним гепарином (НФГ), або НМГ, якщо вони не протипоказані через активну кровотечу, великий ризик кровотечі або наявність інших протипоказань.

**Якість доказів:** висока. **Сила рекомендації:** сильна.

### Рекомендація 3.2

Профілактику слід розпочати до операції.

**Якість доказів:** проміжна. **Сила рекомендації:** сильна.

### Рекомендація 3.3

Механічні методи (засоби з переміжною компресією) ТП можна додати до фармакологічних методів, але їх не слід використовувати як монотерапію, якщо лише фармакологічні методи не протипоказані.

**Якість доказів:** проміжна. **Сила рекомендації:** сильна.

### Рекомендація 3.4

Комбінований режим фармакологічної та механічної ТП може покращити ефективність, особливо у пацієнтів із високим ризиком

**Якість доказів:** проміжна. **Сила рекомендації:** помірна.

### Рекомендація 3.5

Фармакологічна ТП у пацієнтів, яким виконують великі онкологічні операції, має тривати принаймні 7-10 днів. Рекомендована тривала профілактика НМГ – протягом 4 тижнів п/о для пацієнтів, яким призначена велика відкрита, або лапароскопічна абдомінальна, або тазова онкологічна операція з високим ризиком (обмежена рухливість, ожиріння, анамнез ВТЕ або додаткові фактори ризику). У хірургічних пацієнтів із низьким ризиком питання щодо тривалості ТП слід вирішувати індивідуально.

**Якість доказів:** висока. **Сила рекомендації:** від помірної до сильної.

## Клінічне питання 4. Який метод ТП для пацієнтів зі злоякісними захворюваннями з ВТЕ кращий для запобігання рецидивів?

### Рекомендація 4.1

Початкова ТП може включати НМГ, НФГ, фондапаринукс або ривароксабан. Для пацієнтів зі злоякісними захворюваннями із встановленою ВТЕ, які не мають важкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), що розпочинають антикоагулянтну терапію парентеральними препаратами, надається перевага НМГ над НФГ протягом перших 5-10 днів антикоагулянтної терапії.

**Якість доказів:** висока. **Сила рекомендації:** сильна.

### Рекомендація 4.2

Для тривалої антикоагулянтної терапії бажано використовувати НМГ, едоксабан чи ривароксабан що-найменше протягом 6 місяців, оскільки вони ефективніші порівняно з антагоністами вітаміну К (АВК). АВК менш ефективні, але їх можна використовувати, якщо НМГ або антикоагулянти прямої дії недоступні. Спостерігається збільшення ризику виникнення великих кровотеч під час використання антикоагулянтів прямої дії, зокрема під час захворювань шлунково-кишкового тракту та потенційно онкологічних захворювань сечостатевої системи. Слід обережно застосовувати антикоагулянти прямої дії в інших випадках із високим ризиком кровотеч зі слизових оболонок. До використання антикоагулянтів прямої дії слід перевіряти можливу взаємодію медикаментозних препаратів.

**Якість доказів:** висока. **Сила рекомендації:** сильна.

### Рекомендація 4.3

ТП НМГ, антикоагулянтами прямої дії чи АВК понад 6 місяців варто розглядати для певних пацієнтів з активним онкологічним захворюванням (метастатичний перебіг чи хіміотерапія). Антикоагулянтну терапію понад 6 місяців слід періодично оцінювати для забезпечення сприятливого співвідношення ризиків та користі.

**Тип:** неформальний консенсус. **Якість доказів:** низька. **Сила рекомендації:** від слабкої до помірної.

### Рекомендація 4.4

Базуючись на експертній думці, за відсутності даних рандомізованих випробувань, через неоднозначні безпосередні результати та збільшення свідчень про довгостроковий шкідливий вплив фільтрів встановлення фільтра нижньої порожнистої вени (фільтр НПВ) не слід пропонувати пацієнтам із підтвердженим або хронічним тромбозом (діагноз ВТЕ понад 4 тижні тому) або пацієнтам із тимчасовими протипоказаннями до антикоагуляційної терапії (наприклад, хірургічне втручання). Також немає сенсу встановлювати фільтр для первинної профілактики або запобігання ТЕЛА чи тромбозу глибоких вен (ТГВ) через його довгостроковий шкідливий вплив. Його можна запропонувати пацієнтам з абсолютними протипоказаннями до антикоагуляційної терапії на гострому етапі лікування (діагноз ВТЕ за останні 4 тижні), якщо об'єм тромбу вважається загрозовим для життя. Потрібні додаткові дослідження.

**Тип:** неформальний консенсус. **Якість доказів:** від низької до проміжної. **Сила рекомендації:** помірна.

### Рекомендація 4.5

Можна запропонувати встановити фільтр НПВ як доповнення до антикоагулянтної терапії у пацієнтів із прогресуванням тромбозу (повторна ВТЕ або збільшення наявного тромбу), незважаючи на оптимальну антикоагулянтну терапію. Засновано на експертній думці, за відсутності покращень у виживаності, має незначні короткострокові переваги та підвищений ризик ВТЕ в довгостроковій перспективі.

**Тип:** неформальний консенсус. **Якість доказів:** від низької до проміжної. **Сила рекомендації:** слабка.

### Рекомендація 4.6

Пацієнтам із первинними чи метастатичними ураженнями центральної нервової системи і встановленою ВТЕ слід пропонувати антикоагулянтну терапію, як і для інших пацієнтів із злоякісними захворюваннями, попри невідомість щодо вибору препаратів і вибору пацієнтів для отримання максимальної користі.

**Тип:** неформальний консенсус. **Якість доказів:** низька. **Сила рекомендації:** помірна.

Характеристика критерію	Бали
Локалізація пухлини: • дуже високий ризик (шлунок, підшлункова залоза) • високий ризик (легені, лімфома, сечовий міхур, яєчка, нирки, жіноча статеві система)	2 1
Кількість тромбоцитів перед хіміотерапією $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Рівень гемоглобіну $< 10 \text{ г/дл}$ або використання еритроцитарних факторів росту	1
Кількість лейкоцитів перед хіміотерапією $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
ІМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1
<b>Інтерпретація за сумою балів:</b> • високий ризик $\geq 3$ бали • середній (проміжний) ризик = 1-2 бали • низький ризик = 0 балів	
ІМТ – індекс маси тіла.	

## Панель 1

**Обов'язкові аналізи для пацієнта:**

- загальний аналіз крові з кількістю тромбоцитів;
- протромбіновий час (ПЧ);
- активованний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ);
- функціональні проби печінки та нирок.

## Панель 2

**Протипоказання до проведення профілактики ВТЕ:**

- активна кровотеча;
- тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів  $< 50\,000/\text{мкл}$ );
- основна геморагічна коагулопатія (наприклад, аномальний ПЧ або АЧТЧ) або відоме порушення згортання крові за відсутності замісної терапії (наприклад, гемофілія, хвороба фон Віллебранда);
- постійні нейроаксіальні катетери (протипоказання для апіксабану, дабігатрану, едоксабану, фондапаринуксу, ривароксабану або еноксапарину в дозі понад 40 мг на добу);
- нейраксиальна анестезія/люмбальна пункція;
- втручання на хребті та знеболювальні процедури;
- поточна або попередня гепариніндукована тромбоцитопенія (протипоказання для НМГ та НФГ).

**Рекомендація 4.7**

Випадково діагностовані ТЕЛА і ТГВ слід лікувати так само, як і симптоматичну ВТЕ, враховуючи їхні схожі клінічні результати порівняно із симптоматичними онкологічними пацієнтами.

**Рекомендація 4.8**

З лікуванням ізольованої субсегментарної ТЕЛА чи випадково виявлених тромбозів селезінкової чи внутрішньо-органної вени потрібно визначитись індивідуально, враховуючи можливу користь і ризику ТП.

**Тип:** неформальний консенсус. **Якість доказів:** низька. **Сила рекомендації:** помірної.

**?** **Клінічне питання 5. Чи повинні пацієнти зі злякисними захворюваннями отримувати антикоагулянти за відсутності встановленої ВТЕ для поліпшення виживаності?**

Препарат	Стандартне дозування	Індекс креатиніну	Дозування для ІМТ $\geq 40 \text{ кг/м}^2$	Дозування для маси тіла 25-50 кг
Дельтапарин	5000 ОД п/ш ввечері напередодні операції, потім 5000 ОД п/ш щодня <b>АБО</b> 2500 ОД п/ш за 1-2 год до операції та 2500 ОД п/ш через 12 год, потім 5000 ОД п/ш щодня, починаючи з 1-го післяопераційного дня	Уникати, якщо CrCl $< 30 \text{ мл/хв}$	7500 ОД п/ш щодня <b>АБО</b> 5000 ОД п/ш кожні 12 год <b>АБО</b> 40-75 ОД/кг п/ш щодня	–
Еноксапарин	40 мг п/ш за 10-12 год до операції, потім 40 мг п/ш щоденно або 40 мг п/ш щоденно з першою дозою через 6-12 год після операції	30 мг п/ш на добу, якщо CrCl $< 30 \text{ мл/хв}$	40 мг п/ш кожні 12 год <b>АБО</b> 0,5 мг/кг п/ш на добу	Фактична маса тіла 25-40 кг: 20 мг п/ш на добу (уникати, якщо CrCl $< 30 \text{ мл/хв}$ ) АБО фактична маса тіла 41-50 кг: розглянути 30 мг п/ш на добу (уникати, якщо CrCl $< 30 \text{ мл/хв}$ )
Фондапаринукс	2,5 мг п/ш на добу не раніше ніж через 6-8 год після операції. Уникати у пацієнтів з вагою $< 50 \text{ кг}$	Обережно, якщо CrCl 30-49 мл/хв. Уникати, якщо CrCl $< 30 \text{ мл/хв}$	5 мг п/ш щоденно	–
НФГ	5000 ОД п/ш за 2-4 год до операції, потім 5000 ОД п/ш кожні 8 год з 1-го післяопераційного дня	5000 ОД п/ш за 2-4 год до операції, потім 5000 ОД п/ш кожні 8 год з 1-го післяопераційного дня	7500 ОД п/ш кожні 8 год після операції	Вага $< 40 \text{ кг}$ : 2500 ОД п/ш кожні 8-12 год
Апіксабан	НФГ 5000 ОД п/ш за 30 хв до операції та кожні 8 год. з 1-го післяопераційного дня, потім апіксабан 2,5 мг п/о кожні 12 год	Уникати, якщо CrCl $< 30 \text{ мл/хв}$	–	–
Ривороксабан	Профілактика НМГ у стандартних дозах протягом першого тижня, потім ривороксабан 10 мг на добу протягом 3 додаткових тижнів	Уникати, якщо CrCl $< 30 \text{ мл/хв}$	–	–

Таблиця 3. Профілактика після виписки для пацієнтів

Препарат	Стандартне дозування	Ниркова доза	Інші варіанти дозування
Апіксабан	2,5 мг кожні 12 год x 28 днів	Уникати, якщо CrCl $< 30 \text{ мл/хв}$	Уникати, якщо кількість тромбоцитів $< 50\,000/\text{мкл}$ ; якщо вага $< 40 \text{ кг}$
Ривороксабан	10 мг на добу протягом 21 дня	Уникати, якщо CrCl $< 30 \text{ мл/хв}$	Уникати, якщо кількість тромбоцитів $< 50\,000/\text{мкл}$
Дальтепарин	5000 одиниць п/ш щодня x 28 днів	Уникати, якщо CrCl $< 30 \text{ мл/хв}$	Уникати, якщо кількість тромбоцитів $< 50\,000/\text{мкл}$
Еноксапарин	40 мг п/ш щодня x 28 днів	Уникати, якщо CrCl $< 30 \text{ мл/хв}$	Уникати, якщо кількість тромбоцитів $< 50\,000/\text{мкл}$

**Рекомендація 5**

Застосування антикоагулянтів не рекомендовано для покращення виживаності пацієнтів зі злякисними захворюваннями без ВТЕ.

**Якість доказів:** висока. **Сила рекомендації:** сильна.

**?** **Клінічне питання 6. Що відомо про прогнозування ризику ВТЕ у пацієнтів зі злякисними захворюваннями?**

**Рекомендація 6.1**

Існує значна варіативність ризику ВТЕ між окремими пацієнтами зі злякисними захворюваннями та умовами їхнього лікування. Пацієнтів зі злякисними захворюваннями слід оцінювати на ризик ВТЕ особливо на початку системного протипухлинного лікування та періодично під час госпіталізації (панель 1, 2). Індивідуальні фактори ризику включно з біомаркерами чи локалізацією злякисного процесу не дають змоги точно ідентифікувати пацієнта

із високим ризиком ВТЕ. В амбулаторних умовах серед пацієнтів із солідними пухлинами, які отримують системну терапію, ризик може бути оцінений на основі перевіреного інструменту (шкала ризику Хорана, див. табл. 1).

**Якість доказів:** проміжна. **Сила рекомендації:** сильна.

**Рекомендація 6.2**

Онкологи та члени онкологічних команд мають надавати пацієнтам інформацію щодо ВТЕ, особливо в ситуаціях, що збільшують ризик виникнення ВТЕ, таких як велике оперативне втручання, госпіталізація та під час отримання системної протипухлинної терапії (табл. 2, 3).

**Тип:** неформальний консенсус. **Якість доказів:** недостатня. **Сила рекомендації:** сильна.

Стаття надана GMKA, з повною версією можна ознайомитися тут: <https://gmka.org/uk/articles/rekomendatsiyi-po-tromboprofilaktitsi-u-patsiyentiv-z-onkologichnimi-zakhvoryuvannyaми/>

## АКТУАЛЬНО

**Децентралізація онкодології: чи можна проводити хіміотерапію поза межами стаціонару?**

Онкологічна допомога дедалі більше залучає орієнтовані на пацієнта моделі, що мінімізують госпіталізацію без втрати безпеки. Одним із таких підходів є програма Cancer CARE Beyond Walls (Connected Access and Remote Expertise), розроблена у клініці Мейо (Міннесота, США), яка інтегрує дистанційний моніторинг, телемедицину та виїзні медичні послуги для проведення внутрішньовенної хіміотерапії вдома.

Під час пілотного дослідження 10 пацієнтів отримали 93 інфузії хіміопрепаратів поза межами стаціонару. Ключовим результатом стала відсутність інфузійних реакцій і катетер-асоційованих інфекцій, що свідчить про належний рівень безпеки за умови ретельного відбору пацієнтів і протоколізації процесів. Водночас окремі

ускладнення, зокрема гіпокаліємію та падіння, ефективно корегували амбулаторно без госпіталізації.

Клінічна реалізація моделі базується на кількох компонентах. Центральну роль відіграє координаційний центр, який забезпечує дистанційний нагляд, верифікацію дозування та оперативне реагування на ускладнення. Пацієнтів оснащують пристроями для дистанційного моніторингу життєвих показників, що дає змогу своєчасно виявляти клінічно значущі відхилення. Спеціально підготовлені медичні сестри вводять препарати з дотриманням стандартів безпеки, серед них і двоетапної перевірки призначень.

Важливою умовою є ретельний відбір пацієнтів: участь можлива лише після доброї переносимості перших циклів

у стаціонарі, за відсутності високого ризику інфузійних реакцій та наявності належних соціально-побутових умов. Використовують препарати з передбачуваним профілем безпеки, короткою тривалістю інфузії та стабільністю розчину.

Така модель здатна забезпечити зменшення затримок у лікуванні, які асоціюються зі зростанням смертності, а також зниження частоти невідкладних госпіталізацій завдяки ранньому виявленню ускладнень. Додатково зафіксовано високу прихильність пацієнтів: більшість повідомляла про комфорт, кращу емоційну підтримку і зменшення фізичного навантаження, пов'язаного з поїздками до клініки.

Окремий аспект – онкологічна допомога стає доступнішою. Домашня хіміотерапія потенційно розширює можливості

лікування для пацієнтів із віддалених регіонів, осіб похилого віку та хворих з обмеженою мобільністю. Водночас додатково уваги потребують питання технічної інфраструктури, кадрового забезпечення і фінансування.

Здобуті результати демонструють, що за належної організації хіміотерапія вдома є безпечною та прийнятною альтернативою стаціонарному лікуванню для відібраних пацієнтів. Зараз тривають рандомізовані дослідження, що мають визначити вплив цієї моделі на виживаність, економічну ефективність і можливості масштабування. У разі підтвердження її ефективності впровадження такої моделі сприятиме децентралізації онкологічної допомоги.

Джерело: <https://catalyst.nejm.org/doi/10.1056/CAT.25.0168>

ПОЗБАВСЯ БОЛЮ,  
поринь у життя!



## НЕОГАБІН

прегабалін

- ◆ Доведена ефективність при нейропатичному болю, фіброміалгії та генералізованому тривожному розладі<sup>1-6</sup>
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному прегабаліну<sup>7</sup>
- ◆ Виробництво та контроль якості за стандартом GMP Європейського Союзу<sup>8</sup>

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату НЕОГАБІН 75, 150.

Діюча речовина. Прегабалін. Лікарська форма. Капсули. Фармакологічна група. Габантініди. Код АТХ N02B F02. Фармакологічні властивості. Відомо, що під час досліджень було продемонстровано ефективність препарату для лікування діабетичної нейропатії, постгерпетичної невралгії та ураження спинного мозку. Ефективність препарату при інших видах нейропатичного болю не вивчалась. Відомо, що профілі безпеки та ефективності для режимів дозування двічі і тричі на добу були подібними. Також відомо, що у процесі досліджень при застосуванні препарату для лікування нейропатичного болю зменшення болю периферичного та центрального походження спостерігалось після першого тижня та зберігалось протягом усього періоду лікування. Позиона. Нейропатичний біль. Препарат призначають для лікування нейропатичного болю у дорослих при ураженні периферичної та центральної нервової системи. Епілепсія. Препарат призначають як додаткову терапію парціальних судимих нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. Генералізований тривожний розлад. Препарат призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. Фіброміалгія. Протипухлинні. Пеперуїлієві до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Побічні реакції. Нозофарингіт, посилення апетиту, ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння, зниження лібідо, запаморочення, сонливість, головний біль, атаксія, порушення координації, тремор, діарія, амінезія, погіршення пам'яті, розлади уваги, парестезія, гіпестезія, сечація, порушення рівноваги, влість, летаргія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, вертіго, фаринголарингеальний біль, блювання, нудота, запор, діарея, сухість у роті, метеоризм, гастроентерит, пролежні, м'язові суди, артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, спазми м'язів у ділянці ший, еректильна дисфункція, імпотенція, периферичний набряк, набряки, порушення ходи, відчуття сп'яніння, подіння, незвичайні відчуття, підвищена втомлюваність, збільшення маси тіла (розділ скорочено для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Виробник, ТОВ «Фарма Старт», Р. П. МОЗ України: №UA/13702/01/01, № UA/13702/01/01, № UA/13702/01/02, Нокс МОЗ України від 24.10.2020 № 2417. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Arez J.C. et al. BMC Neurology 2008; 8:33. 2. Dworkin R.H. et al. Neurology 2003; 60, 1274–83. 3. Coad J. et al. Pain 2008; 136(3):419–31. 4. Arnold L.M. et al. J Pain 2008 Sep; 9(9):792–805. 5. Rickels K. et al. Arch Gen Psychiatry 2005 Sep; 62(9):1022–30. 6. Baldwin D.S. et al. Neuropharmacol Dis Treat. 2013; 9:883–92. 7. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів. Код дослідження: PRG-FS. Заключний звіт, 2014, стор. 8. 8. http://eur01gmp.dp.ua-europa.eu/inspections/gmp/search/GMPCompliance.do, країна - Україна, ZVA/LV/2019/018H.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino, part of Arcera, Швейцарія | www.acino.ua

UA-NEOG-IMI-092025-452

# Сучасні стратегії менеджменту полінейропатії, індукованої хімієтерапією: фокус на диференційований вибір фармакотерапії

Загальна захворюваність на онкологічні хвороби і далі зростає, що значною мірою пов'язано зі старінням населення. За прогнозами, до 2040 р. кількість пацієнтів, які щорічно отримують хімієтерапію, сягне 15 мільйонів. Завдяки ефективному контролю її гострих побічних ефектів, зокрема нудоти і блювання, що зумовлено покращенням якості медичної допомоги, структура тягара онкологічних захворювань зазнала змін. На перший план дедалі частіше виходять віддалені ускладнення лікування. Одним із найпоширеніших і клінічно значущих довгострокових побічних ефектів є хімієтерапевтично-індукована периферична полінейропатія (ХІПН) [1]. У статті узагальнено сучасні дані клінічних досліджень щодо етіології, факторів ризику та клінічних варіантів ХІПН, а також розглянуто актуальні підходи до лікування. Також приділено увагу перспективним напрямкам терапії та формуванню індивідуальних стратегій менеджменту пацієнтів із цією патологією.

## Актуальність проблеми ХІПН

Між периферичною нервовою системою (ПНС) та злоякісними пухлинами існує складна двобічна взаємодія: нерви здатні регулювати протипухлинну імунну відповідь [2, 3], тоді як пухлини ремодельують ПНС, залучаючи її до свого мікрооточення [3]. Водночас нервова система вкрай чутлива до методів протипухлинної терапії, які порушують її структуру та функцію [3–5]. Найбільш поширеним наслідком цього впливу є ХІПН, частота розвитку якої сягає 19–85% [5]. Усе це формує своєрідне патологічне коло, що підтримує прогресування неврологічних порушень.

ХІПН є поширеним і дозозалежним побічним ефектом. Вона нерідко стає фактором, що обмежує проведення протипухлинної терапії, зумовлюючи необхідність передчасного її припинення, оскільки існує ризик прогресування неврологічного дефіциту або його персистенції протягом усього життя. Водночас і припинення терапії, і зниження дози хімієпрепаратів може негативно впливати на онкологічний прогноз [6–8]. ХІПН відчутно позначається на якості життя пацієнтів, оскільки біль є одним із провідних симптомів цього ускладнення. Приблизно у третини онкологічних пацієнтів біль локалізується в одній анатомічній ділянці, ще у третини – у двох, тоді як у решти спостерігається у трьох і більше ділянках [9]. Вплив онкологічного болю виходить далеко за межі фізичних проявів, охоплюючи різні аспекти життя включно із психосоціальною, духовною, сімейною та професійною сферами [10]. Через больовий синдром погіршується мобільність пацієнтів, їхні відчуття та когнітивні функції, посилюючи фізичні страждання [11]. Неконтрольований біль сприяє розвитку тривоги та емоційного дистресу, порушує сон, соціальну взаємодію і знижує професійну працездатність [12, 13]. У тяжких випадках некупіруваний біль може призводити до суїцидальних думок, тобто йдеться про один із найбільш значущих симптомів в онкологічних пацієнтів [14].

## Етіологія та спектр клінічних проявів ХІПН

Розвиток ХІПН пов'язаний із низкою факторів ризику, які умовно поділяють на пов'язані з лікуванням чи пацієнтом. До першої групи належить тип протипухлинного препарату, кумулятивна доза та комбінації лікарських засобів. До препаратів, найбільш асоційованих із розвитком ХІПН, належать платинові сполуки (наприклад, цисплатин, оксаліплатин), таксани (паклітаксел, доцетаксел), алкалоїди барвінку (вінкристин), а також бортезоміб і талідомід. За даними обсерваційного огляду, частота розвитку периферичної нейропатії у разі застосування паклітакселу, оксаліплатину, доцетакселу, бортезомібу та іксабепілону становила 48,9; 58,5; 50,5; 43,7 і 95,2% відповідно [15]. Ризик і тяжкість ХІПН прямо корелюють із кумулятивною дозою препарату: пацієнти з більшою кількістю курсів хімієтерапії та коротшим інтервалом після останнього лікування демонстрували вищі показники нейропатії. Крім того, попередньо проведена хімієтерапія й одночасне застосування кількох протипухлинних засобів можуть зумовлювати синергічний нейротоксичний ефект. До другої групи факторів ризику належить вік пацієнта, наявність цукрового діабету, підвищений індекс маси тіла, куріння, вже наявна нейропатія, а також генетичні особливості. З кожним подальшим роком життя загроза ХІПН зростає приблизно на 4–5%, а у пацієнтів із цукровим діабетом ризик розвитку на 60% вищий, ніж без нього. В окремих дослідженнях додатково була включена анемія до початку лікування, гіпоальбумінемія, а також гіпомagneмія [16–18].

Основними клінічними проявами ХІПН є оніміння, парестезії (поколювання), відчуття, подібні до електричних розрядів, а також відчуття стороннього тіла, які можуть прогресувати до нейропатичного болю. Симптоми зазвичай починаються з дистальних відділів кінцівок – кистей і стоп – за типом «рукавичок» і «шкарпеток». Хоча ХІПН має переважно сенсорний характер, можливе також ураження автономної нервової системи, а також порушення моторики і пропріоцепції [19]. Ураження великих нервових волокон асоціюється зі зниженням вібраційної чутливості та порушенням пропріоцепції, тоді як пошкодження малих волокон призводить до змін температурної чутливості та розвитку нейропатичного болю. За значного ураження нервових волокон зазвичай спостерігаються моторні порушення, однак вони переважно розвиваються після сенсорних розладів. Сенсорні симптоми, зокрема оніміння та парестезії, суттєво підвищують ризик падінь. У тяжких випадках ці прояви можуть прогресувати, призводячи до втрати поверхневої та глибокої чутливості, а також до порушення рівноваги. Вегетативні прояви включають дисфункцію шлунково-кишкового тракту, сечовидільної та статеві системи. Зазначені

симптоми, зокрема порушення рівноваги, синдром неспокійних ніг, печучий біль і зниження тонкої моторики, суттєво погіршують якість життя пацієнтів і можуть потребувати корегування дози хімієтерапії [20]. Загалом прояви нейропатії, індукованої різними хімієтерапевтичними агентами, мають подібні риси, однак існують певні відмінності залежно від препарату. Зокрема, препарати платини і талідомід спричиняють переважно сенсорні порушення, тоді як таксани та алкалоїди барвінку частіше асоціюються зі змішаною нейропатією [17]. За даними проспективного дослідження, у пацієнтів, які отримували оксаліплатин, спостерігалася висока частота холодової алудинії, а біль, спричинений тиском, частіше реєструвався у групі доцетакселу [21]. Також фіксувалися відмінності у порушеннях температурної чутливості. Наприклад, у пацієнтів із онкологічними захворюваннями оксаліплатин асоціюється з виникненням болю, індукованого холодом і теплом, без суттєвих змін порогів їх сприйняття, а для бортезомібу характерний біль із підвищеним сприйняттям тепла [22, 23].

Залежно від часу виникнення, ХІПН поділяють на гостру та хронічну. Гостра периферична нейротоксичність зазвичай виникає під час або невдовзі після інфузії препарату і проявляється переважно сенсорними порушеннями. Вона має транзиторий характер і здебільшого самостійно регресує протягом кількох днів, але у разі повторного введення препарату симптоми можуть виникати знову. Хронічна нейропатія має кумулятивний характер, розвивається поступово протягом місяців або років і може зберігатися навіть після завершення протипухлинної терапії.

## Сучасні підходи до менеджменту ХІПН

У міжнародних стандартах і настановах лікування йдеться про симптоматичний характер ХІПН, оскільки нема етіотропної терапії. Вивчають різні підходи до лікування включно з фармакологічними, нефармакологічними та апаратними методами. До нефармакологічних втручання, які продемонстрували потенційну ефективність щодо зменшення болю, належить фізична терапія, структуровані програми фізичних вправ та акупунктура. Однак результати рандомізованих контрольованих досліджень залишаються неоднорідними, а клінічні рекомендації не містять єдиного консенсусу щодо їхньої ефективності. Методи нейромоделювання, зокрема транскутанна електростимуляція нервів (TENS), аналогічно перебувають на стадії дослідження [24]. Останніми роками зростає інтерес до фотобіомодуляційної терапії (photobio-modulation, PBM). Незважаючи на сприятливий профіль безпеки і низьку частоту побічних ефектів, доказова база щодо PBM наразі обмежена, цей метод поки що не включений до клінічних рекомендацій Американського товариства клінічної онкології (ASCO). Також застосовують теплі засоби, зокрема препарати капсаїцину, лідокаїну та опіюїдні гелі або пластири. Вони здатні забезпечувати локальне полегшення симптомів, однак їхній ефект тимчасовий, а також підвищуються ризики місцевих побічних реакцій [25]. Як було зазначено на нараді Національного інституту раку з планування клінічних випробувань у 2019 р., симптоматичне лікування ХІПН є пріоритетним напрямом, що потребує активного розгляду і призначення найбільш доказових молекул [27].

Згідно з рекомендаціями ASCO, дулоксетин є єдиним фармакологічним препаратом, рекомендованим для лікування болю при ХІПН [28]. Ефективність дулоксетину у ліванні пацієнтів із ХІПН підтвержена у клінічних дослідженнях. Його навіть вважають єдиним засобом із достовірними доказами та підтримкою в міжнародних рекомендаціях. Дулоксетин реалізує анагетичний ефект завдяки інгібуванню зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну – ключових медіаторів низхідних антиноцицептивних шляхів, що призводить до підвищення їх концентрації в синаптичній щільності та зниження передачі больових імпульсів. Його дія має центральний, так і периферичний характер: препарат активує префронтальні ділянки кори головного мозку (дорсолатеральну, вентролатеральну префронтальну кору та передню поясну звивину), модулюючи когнітивне сприйняття болю, а також впливає на спинальний механізм ноцицепції. Крім того, дулоксетин пригнічує нейрональну збудливість, зокрема через блокаду потенціал-залежних натрієвих каналів (Nav1.7), подібно до місцевих анестетиків, що зумовлює його антиноцицептивний та антигіпералгезивний ефекти. Клінічні випробування підтверджують, що лікування дулоксетином зменшує біль, оніміння і поколювання, які відчувають пацієнти з ХІПН. Окрім ASCO, Європейське товариство медичної онкології (ESMO) також рекомендує його як варіант лікування ХІПН [25, 26]. Дулоксетин ефективно блокує передачу

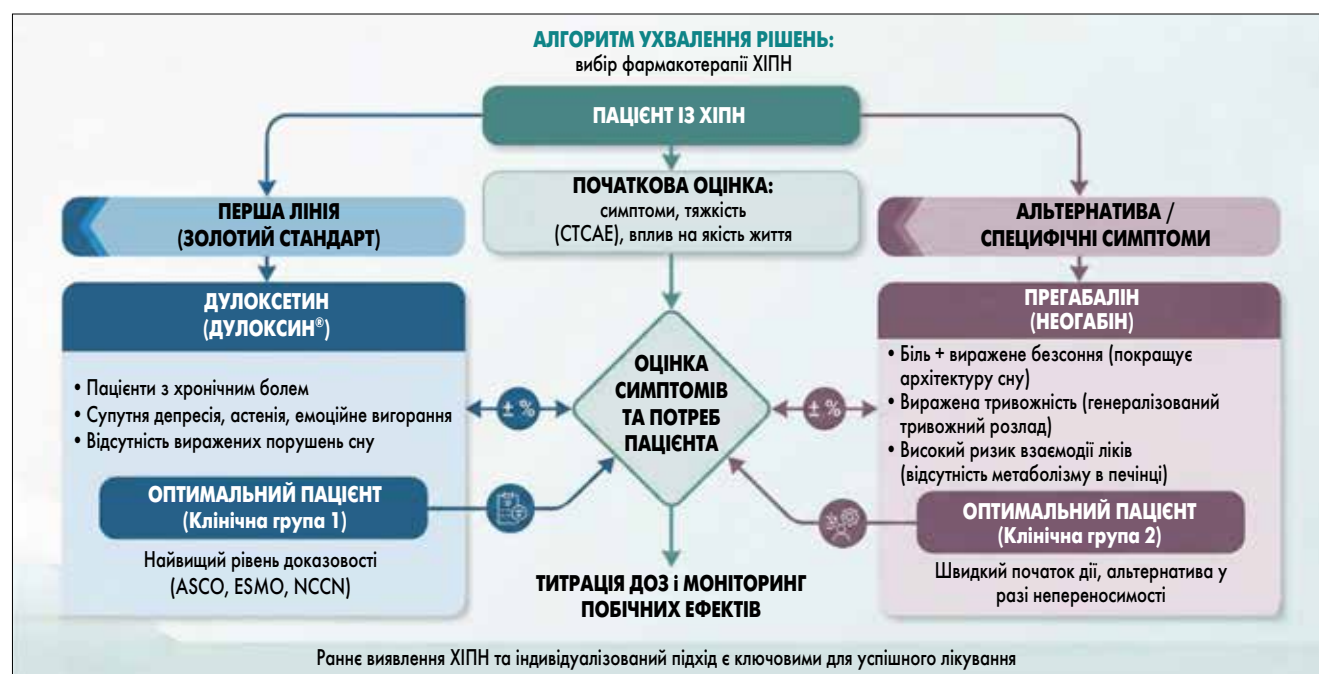


Рисунок. Алгоритм вибору фармакотерапії при ХІПН: диференційований підхід з урахуванням клінічних симптомів, тяжкості стану та індивідуальних потреб пацієнта

ноцицептивних імпульсів до нейронів задніх рогів спинного мозку. У багатоцентровому, рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому перехресному дослідженні продемонстровано ефективність дулоксетину у пацієнтів, які отримували хіміотерапію на основі препаратів платини або таксанів. У групі дулоксетину фіксувалося більш виражене зниження середнього рівня болю порівняно з плацебо – 1,06 [95% ДІ 0,72-1,40] проти 0,34 [95% ДІ 0,01-0,66];  $p = 0,003$ . Подібні результати було отримано і в інших дослідженнях [23, 29]. Також дулоксетин має більш виражений анальгетичний ефект порівняно з венлафаксином [30]. Крім того, у пацієнтів із раком молочної залози дулоксетин продемонстрував додаткові клінічні переваги, зокрема зниження частоти і вираженості припливів, а також зменшення м'язово-скелетного болю, асоційованого із застосуванням інгібіторів ароматази на ранніх стадіях захворювання. З огляду на такий широкий спектр терапевтичних ефектів включно з гормонпозитивними формами, дулоксетин можна розглядати як важливий інструмент паліативної медицини. Безпеку препарату у 2024 р. підтвердила Національна онкологічна мережа США (NCCN) [30]. Перше рандомізоване контрольоване дослідження, де порівнювали дулоксетин із плацебо для лікування симптомів ХІПН, продемонструвало більш виражене зниження середнього рівня болю в групі дулоксетину вже через п'ять тижнів терапії. Після цього ефективність дулоксетину була підтверджена щонайменше у чотирьох додаткових аналогічних дослідженнях. Систематичний огляд 2025 р., що стосується аналізу ефективності 15 препаратів для лікування індукованої хіміотерапією полінейропатії, підтвердив дулоксетин як результативний і добре переносимий варіант [31, 32]. На фармацевтичному ринку України дулоксетин представлений, зокрема, препаратом **Дулоксин®** (ТОВ «Фарма Старт», група компаній Acino). Його випускають у стандартних дозуваннях – 30 мг та 60 мг, що дає змогу індивідуалізувати терапію залежно від стану пацієнта. Дулоксин® характеризується прогнозованим профілем ефективності та безпеки, а отже відповідає сучасним клінічним рекомендаціям щодо лікування нейропатичного болю. Завдяки подвійному механізму дії препарат впливає і на центральні, і на периферичні ланки болювого синдрому. Зручний режим дозування сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до лікування.

#### Клінічний портрет пацієнтів із ХІПН: диференційований підхід

Лікування ХІПН є паліативним, оскільки нема етіологічного лікування, деякі з пацієнтів не можуть отримати достатньо знеболення на фоні прийому одного препарату першої лінії, мають протипоказання до застосування інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або проявляють зниження терапевтичної відповіді на препарат. Особливу категорію щодо обмежень призначення антидепресантів становлять пацієнти похилого віку і коморбідні хворі через ризик взаємодії ліків. З огляду на це було досліджено інші препарати для лікування нейропатичного болю, які могли показати тожому ефективність. Вагомий результат отримано під час прийому прегабаліну [31, 33]. Прегабалін – представник групи габапентиніодів, структурний аналог  $\gamma$ -аміноасляної кислоти (ГАМК), яку активно застосовують для лікування нейропатичного болю. Після перорального прийому він селективно зв'язується з  $\alpha 2\delta$ -субодиницею потенціалзалежних кальцієвих каналів у пресинаптичних нейронах. Це призводить до зменшення надходження кальцію в нейрони та пригнічення вивільнення збуджувальних нейромедіаторів (зокрема глутамату), що знижує передачу больових імпульсів. Крім того, прегабалін модулює ГАМК-ергічну систему, підвищуючи рівень інгібіторних нейромедіаторів у центральній нервовій системі. Препарат характеризується високою біодоступністю ( $\geq 90\%$ ), швидким всмоктуванням (досягнення максимальної концентрації через 0,5-1,5 години) та передбачуваним фармакокінетичним профілем. В Україні прегабалін представлений, зокрема, препаратом **Неогабін** (ТОВ «Фарма Старт», група компаній Acino). Препарат випускають у дозуванні 75 мг, що дає змогу поступово титрувати терапію залежно від індивідуальної переносимості та тяжкості симптомів полінейропатії на фоні хіміотерапії. Неогабін модулює активність кальцієвих каналів у нейронах, зменшуючи надмірне вивільнення нейротрансмітерів і знижуючи передачу больових сигналів у центральній та периферичній нервовій системі. Завдяки цьому він ефективний у контролі

нейропатичного болю. Прогнозований профіль безпеки та ефективності відповідає сучасним клінічним рекомендаціям, а можливість титрації, починаючи з найнижчих доз, попереджає поліпрагмазію, особливо у пацієнтів з ризиками міжлікарських взаємодій.

Згідно з результатами досліджень, прегабалін забезпечує швидше й ефективніше полегшення болю порівняно з габапентином. Щодо даних про довгострокову безпеку застосування прегабаліну, спостерігалася добра переносимість із клінічно значущим ефектом. Як серед пацієнтів, що реагують на лікування, так і серед резистентних, результати показали низькі показники припинення лікування з хорошим профілем безпеки в діапазоні дозування 150-600 мг [33]. Прегабалін продемонстрував клінічно значущу ефективність у зменшенні вираженості ХІПН, зокрема асоційованої з оксаліплатином. Найбільш виражений терапевтичний ефект спостерігався під час застосування дози 150 мг тричі на добу, однак істотного полегшення симптомів вже досягли завдяки нижчим дозам (50 мг тричі на добу), що свідчить про можливість гнучкого підбору терапії. Важливим клінічним результатом було зниження ступеня нейропатії: у пацієнтів не реєструвалися випадки тяжкої (III ступеня) нейропатії, а в більшості спостерігалася зменшення симптоматики на 1-2 ступені. Це підтверджує потенціал прегабаліну як засобу, що не лише полегшує симптоми, але й впливає на тяжкість перебігу ХІПН [34]. Важливо, що прегабалін ефективно зменшує прояви нейропатичного болю у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, зокрема полінейропатією, індукованою і хіміотерапією, і променевою терапією. У рандомізованому, подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні за участі пацієнтів із раком голови та ший, яким була призначена променева терапія, прегабалін значно зменшив інтенсивність болю і невропатичні симптоми порівняно з плацебо під час та після променевої терапії ( $p < 0,001$ ). Крім того, групі прегабаліну потрібно було менше р'ятувальних анальгетиків, що свідчить про кращий контроль болю [35]. У реальних клінічних умовах прегабалін не лише ефективно знижує інтенсивність нейропатичного болю та пов'язані з ним порушення сну, але й покращує психоемоційний стан і знижує тривогу. У межах багатоцентрового дослідження прегабалін застосовувався протягом 8 тижнів у терапевтичних дозах 150-600 мг/добу у пацієнтів із нейропатичним болем центрального або периферичного походження. У 668 пацієнтів, включених до аналізу, спостерігали значне зниження середніх показників болю і порушення сну на 4,16 та 4,02 бала відповідно ( $p < 0,0001$ ). Відміна лікування через недостатню ефективність стосувалася лише 0,7% пацієнтів, що підтверджує високий показник профілю безпеки [36].

Отже, на основі зіставлення ефектів дулоксетину як типового антидепресанту і прегабаліну як представника групи габапентиніодів можна виокремити диференційований підхід до лікування ХІПН, що передбачає індивідуалізацію терапії залежно від клінічних особливостей пацієнта (рис.).

До першої клінічної групи належать пацієнти з вираженим хронічним нейропатичним болем, яким доцільно застосовувати дулоксетин (Дулоксин®). Особливо це стосується пацієнтів із супутньою депресивною симптоматикою, астеною та емоційним виснаженням, що часто супроводжують онкологічні захворювання. У таких випадках дулоксетин забезпечує подвійний ефект – анальгетичний та антидепресивний. Водночас препарат є оптимальним для пацієнтів без значних порушень сну. До другої клінічної групи належать пацієнти, у яких нейропатичний біль поєднується з вираженим безсонням або тривожністю. У такому разі доцільно застосовувати прегабалін (Неогабін). Додатковою перевагою є його сприятливий фармакокінетичний профіль. Зокрема, прегабалін не метаболізується через систему цитохрому P450, що мінімізує ризик взаємодії ліків. Це має особливе значення для пацієнтів, які отримують поліхіміотерапію [31].

**Отже, ХІПН є поширеним ускладненням в онкологічних пацієнтів, а диференційований вибір терапії дає змогу підвищити ефективність лікування і знизити ступінь неврологічного дефіциту. Дулоксетин та прегабалін мають підтвержену доказову ефективність у лікуванні полінейропатії, спричиненої хіміотерапією, завдяки зменшенню інтенсивності болю і покращенню якості життя пацієнтів.**

Підготувала Катерина Пашинська

UA-NEOG-PUB-042026-160



## Обери шлях ЯСКРАВОГО ЖИТТЯ



## ДУЛОКСИН® дулоксетин

- ◆ Доведена ефективність при депресії, тривожному розладі та нейропатичному болю<sup>1-3</sup>
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному дулоксетину<sup>4</sup>
- ◆ Зручність прийому – 1 раз на добу<sup>3</sup>

#### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДУЛОКСИН®

Склад: 1 капсула містить 33,7 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 30 мг, або 67,4 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг; Лікарська форма. Капсули кишковорозчинні тверді. Фармакологічна група. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21. Фармакологічні властивості. Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначно мікро захоплює захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину і, як наслідок, посиленням серотонінергічної і норепінефрину неротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить безпосередній вплив на ЦНС, що, ймовірно, є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у ЦНС. Показання. Лікування великих депресивних розладів. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованих тривожних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування дулоксетину з неселективними, незворотними інгібіторами моноаміноксидаз (ІМАО) протипоказане. Захворювання печінки, які можуть спричинити печінкову недостатність. Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флуоксаміном, цитрофлораксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину в плазмі крові. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв). Починати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу. Побічні реакції. Зниження апетиту; безсоння, збудження, зниження лібідо, тривожність, анораксія, незвичні сновидіння; головний біль, сонливість; запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; розпливчасте зображення; дзвін у вухах; пришидене серцебиття; підвищення артеріального тиску, припливи жару; позікання; нудота, сухість у роті; запор, діарея, біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм; підвищене потовиділення, висипання; кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм; діурез, часте сечовипускання, поліакурія; еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції; падіння, втома; зниження маси тіла (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Лабораторія Нормон, С.А./ Laboratorios Normon, S.A. Наказ МОЗ України 02.10.2019 №2004. Р. П. ЧУА/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України 23.04.2020 №945.

1. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. 2. УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ (ВИСОКСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ. ДЕПРЕСІЯ (Наказ МОЗ України від 25 грудня 2014 року № 1003). 3. Інструкція для медичного застосування препарату Дулоксин, Р. П. МОЗ України: ЧУА/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України №1362 від 02.08.2024. 4. Bioequivalence Study Number - N-DUL-12-180, Clin report March, 2013.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino, part of Arcera, Швейцарія  
www.acino.ua

UA-DULO-IMI-072025-276

**Персоналізована терапія рабдоміосаркоми в дітей згідно з останніми настановами NCCN**

Національна онкологічна мережа США (NCCN) оприлюднила нові клінічні настанови з ведення педіатричних сарком м'яких тканин – сьоме керівництво, присвячене дитячим онкологічним захворюванням. Документ сфокусований на рабдоміосаркомі (RMS), що становить близько 5-10% усіх злоякісних новоутворень дитячого віку та залишається найпоширенішою саркомою в пацієнтів молодших 20 років. Оновлення відображає особливості перебігу пухлин у дітей, які суттєво відрізняються від дорослих форм, – від біології до чутливості до терапії.

Як наголосив керівник настанов професор Стівен Скапек (Duke Cancer Institute), RMS – це не одна хвороба, а група підтипів, визначених специфічними генетичними змінами. Саме молекулярна класифікація сьогодні є базою для стратифікації ризику і визначення інтенсивності лікування. З урахуванням генетичних аномалій, гістологічних особливостей, локалізації та клінічної стадії оновлені рекомендації пропонують чіткий алгоритм від діагностики до формування терапевтичної стратегії.

Найчастіше RMS діагностують у дітей дошкільного віку. Клінічна картина варіабельна: пухлина може виникати практично в будь-якій ділянці тіла. Поверхневі форми проявляються як щільний утвір, іноді болючий, тоді як ураження органів черевної порожнини чи заочеревинного простору можуть маніфестувати розладами дихання або сечовиділення. Пізня діагностика залишається проблемою, адже незначні симптоми на ранніх етапах часто маскують тяжкість процесу.

У настановах виділено три основні групи ризику, кожна з яких потребує індивідуалізованої інтенсивності лікування. Терапія традиційно комбінується – системна поліхіміотерапія, хірургічне видалення пухлини і променева терапія. Проте у новому документі акцентовано на балансі між потенціалом одужання та мінімізацією як гострої токсичності (нейтропенічні інфекції, мукозити), так і віддалених наслідків, що можуть вплинути на когнітивний розвиток, фертильність або функціональну спроможність у майбутньому.

Окрім цього, у рекомендаціях наголошено на особливостях діагностики: у настановах систематизовано доступні підходи до біопсії, візуалізації, визначення генетичних підтипів, оцінювання функціонального статусу і супутніх станів. У документі також описано принципи підтримувальної терапії і ведення пацієнтів після завершення лікування, серед них довготривалий моніторинг ризиків пізніх ускладнень.

«Коли ми лікуємо малесеньку дитину, наше завдання – не лише продовжити життя, а й досягти повного одужання з мінімально можливими побічними ефектами», – зазначає один із провідних авторів настанов, доктор медичних наук Дуглас Гокінз (Seattle Children's). У майбутньому має відбутися оновлення розділів щодо ролі імунотерапії, таргетних методів та молекулярного профілювання, яке дедалі активніше інтегрується в дитячу онкологію.

Джерело: <https://www.prnewswire.com/news-releases/new-guidelines-from-nccn-detail-fundamental-differences-in-cancer-in-children-compared-to-adults-302689650.html>

**Останні настанови ASH щодо стандартизації лікування гострого лімфобластного лейкозу в підлітків і молодих пацієнтів**

Американське товариство гематології (ASH) оприлюднило дві нові клінічні настанови, що охоплюють первинне лікування та менеджмент рецидивної або рефрактерної гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) у підлітків і молодих дорослих. Саме ця вікова група – 15-39 років – демонструє найнижчі показники виживаності серед пацієнтів із ГЛЛ, здебільшого через складну біологію захворювання, токсичність терапії та відсутність уніфікованого підходу між дитячою і дорослою онкогематологією. Нові рекомендації мають усунути цю прогалину.

У документі стосовно первинного лікування ключовим є підтвердження переваги педіатричних протоколів над традиційними дорослими схемами, що базуються на менш інтенсивній терапії. Педіатричні режими забезпечують тривалішу ремісію в молодих пацієнтів,

що корелює зі зниженням ризику раннього рецидиву. Центральною позицією залишається аспарагіназа, яку ASH називає наріжним каменем терапії. Окремо приділено увагу алгоритмам ведення гіперчутливості, тромбозів і гепатотоксичності – побічних ефектів, що нерідко стають причиною модифікації або переривання лікування.

Важливою зміною є переоцінка ролі алогенного трансплантата кровотворних клітин під час першої ремісії. За відсутності якісних даних на користь рутинного застосування трансплантації для всіх пацієнтів молодого віку у рекомендаціях запропоновано індивідуалізувати рішення, орієнтуючись на генетичний ризик, глибину відповіді та мінімальну залишкову хворобу.

Настанови також містять практичні аспекти, не менш актуальні для клініцистів: менеджмент токсичності інтенсивної хіміотерапії, питання фертильності, психосоціальної підтримки та довгострокового спостереження. Для молодих пацієнтів ці фактори часто визначають прихильність до лікування і прогноз так само, як і сам біологічний тип ГЛЛ.

У настанові щодо рецидивної та рефрактерної ГЛЛ ASH чітко надає перевагу імунотерапевтичним підходам. Специфічні антитіла та CAR-T-клітинна терапія показали кращу ефективність у досягненні ремісії порівняно із традиційною хіміотерапією, що в цій групі пацієнтів часто є малорезультативною і токсичною. Для хворих, які відповіли на імунотерапію, алогенна трансплантація рекомендована, але лише після ґрунтовного оцінювання індивідуальних ризиків і за умови спільного рішення лікаря та пацієнта. У разі ізольованого ураження центральної нервової системи автори рекомендацій підтримують використання інтратекальної хіміотерапії як стандартного підходу.

В обох документах йдеться про необхідність нових порівняльних досліджень, зокрема між різними видами імунотерапії, а також вивчення можливостей відмови від трансплантації в певній частині пацієнтів без погіршення результатів. ASH наголошує на критичній потребі в тісній взаємодії між дитячими та дорослими онкологами, оскільки виключно такий підхід дає змогу досягати найкращих результатів у групі, що традиційно демонструє «міжпрофільну» клінічну вразливість.

Джерело: <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/acute-lymphoblastic-leukemia-guidelines/relapse-refractory-management>

**Венозний тромбоемболізм у дітей: кому показана профілактика антикоагулянтами відповідно до актуальних рекомендацій ASH**

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) у педіатричній практиці поступово трансформується з рідкісного ускладнення у вагому клінічну проблему, особливо серед госпіталізованих пацієнтів і дітей із хронічними захворюваннями. Найбільший ризик спостерігається в пацієнтів з онкогематологічною патологією, після оперативних втручань або за наявності центральних венозних катетерів.

Опубліковані ASH спільно з Міжнародним товариством з вивчення тромбозу й гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) рекомендації вперше формують системний підхід до антикоагулянтної профілактики в дітей без кардіальної патології. Документ базується на сучасних доказах і складається із 12 рекомендацій, розроблених із застосуванням методології GRADE, що враховує якість доказів і баланс користі та ризику.

Ключовою особливістю рекомендацій є відхід від універсального призначення профілактики. Зокрема, дітям із солідними пухлинами, травмою або критичними станами запропоновано утриматися від рутинного застосування антикоагулянтів, що відображає обмежену доказову базу щодо ефективності та потенційні ризики кровотеч. Натомість у пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом або у тих, хто тривалий час отримує повне парентеральне харчування, профілактику розглядають як доцільну.

Окремо приділено увагу клінічним підгрупам із проміжним ризиком, зокрема дітям із гострим лімфобластним лейкозом, лімфомами, післяопераційним станом і наявністю центрального венозного доступу. У цих

випадах рішення щодо профілактики слід ухвалювати індивідуально з урахуванням сукупності факторів ризику. Також наголошено на необхідності розроблення локальних протоколів, особливо щодо переривання антикоагулянтної терапії перед інвазивними процедурами, такими як люмбальна пункція або спінальна анестезія.

Важливим аспектом є визнання обмеженості доказової бази: значна частина попередніх підходів базувалася на екстраполяції даних дорослих пацієнтів, що не враховує специфіку педіатричної популяції. Нові рекомендації акцентують на потребі створення валідованих моделей оцінювання ризику ВТЕ в дітей і проведення досліджень, спрямованих на оцінювання безпеки та ефективності стратифікованої профілактики.

Джерело: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/doi/10.1182/bloodadvances.2025019415/567385/ASH-ISTH-2026-guidelines-for-Anticoagulant>

**Останні рекомендації ASH щодо ведення тяжкої набутної апластичної анемії**

Апластична анемія є рідкісним, але потенційно фатальним синдромом недостатності кісткового мозку, що характеризується панцитопенією та гіпоклітинністю гемопоєзу. Частота патології в західних країнах становить 1-2 випадки на мільйон населення щорічно, тоді як в Азії цей показник вищий у 2-5 разів. Здебільшого патологія має імунно-опосередкований характер, коли Т-лімфоцити ушкоджують гемопоетичні стовбурові клітини.

Клінічно захворювання проявляється слабкістю, інфекційними ускладненнями і геморагічним синдромом; лабораторно визначають нейтрофіли < 500/мкл, тромбоцити < 20 000/мкл і ретикулоцити < 60 000/мкл, що відповідає критеріям тяжкої форми.

У сучасних рекомендаціях ASH йдеться про необхідність ранньої та точної діагностики із застосуванням розширених лабораторних і генетичних досліджень. Диференційна діагностика має виключати мієлодиспластичні синдроми, пароксизмальну нічну гемоглобінурію та інші причини цитопеній. Важливо своєчасно направити пацієнта до спеціалізованого центру, оскільки затримка терапії суттєво погіршує прогноз.

Під час вибору початкового лікування враховують вік пацієнта та наявність сумісного донора. Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин залишається методом вибору для молодих пацієнтів із повністю сумісним донором. За його відсутності стандартом є імуносупресивна терапія із застосуванням антитимотициного глобуліну в комбінації із циклоспорином. Нові рекомендації передбачають додавання елтромбопагу – агоніста рецепторів тромбопоєтину, який стимулює гемопоєз і підвищує частоту гематологічної відповіді й у дорослих, і в дітей.

У разі відсутності відповіді або рецидиву захворювання рекомендовано ранній перехід до терапії другої лінії включно з повторною імуносупресією або трансплантацією. Значну увагу приділено підтримувальному лікуванню: профілактиці інфекцій, трансфузійній терапії та моніторингу ускладнень. Ведення пацієнтів потрібно здійснювати із залученням мультидисциплінарної команди і з урахуванням принципів спільного ухвалення рішень.

Імплементация цих рекомендацій сприяє стандартизації підходів до лікування і покращенню виживаності пацієнтів. Розширення доступу до трансплантації та сучасної імуносупресивної терапії, зокрема із застосуванням елтромбопагу, може суттєво змінити перебіг захворювання. Мета подальших досліджень полягає в уточненні оптимальних стратегій лікування та підвищенні ефективності персоналізованої терапії у разі апластичної анемії.

Джерело: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/doi/10.1182/bloodadvances.2025019051/567383/American-Society-of-Hematology-2026-Guidelines-for>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

**Health-ua.com**  
Спеціалізований медичний портал



# Потенціал біосимілярів у лікуванні колоректального раку: фокус на бевацизумабі

**Колоректальний рак (КРР) посідає друге місце серед причин онкологічної смертності у світі, водночас більшість летальних випадків зумовлена метастатичним перебігом захворювання. Бевацизумаб – гуманізоване моноклональне антитіло проти судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) – схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) у 2004 р. для лікування метастатичного КРР (мКРР), що є основою стандартної терапії першої лінії в комбінації з цитотоксичними режимами. Незважаючи на доведену ефективність, доступність препарату досі обмежена через його високу вартість, відсутність страхового відшкодування та затримки постачання. Впровадження біосимілярів, біологічних препаратів, максимально подібних до оригінального продукту, які виробляють після закінчення терміну дії патенту, створює умови для зниження витрат на лікування і розширення доступу до терапії.**

КРР належить до найпоширеніших злоскісних новоутворень, що посідає третє місце за частотою діагностики та друге – серед причин онкологічної смертності у всьому світі: на його частку припадає 8,5% усіх пов'язаних із пухлинами смертей [1]. Метастази розвиваються у 50-60% хворих, а п'ятирічна виживаність при мКРР не перевищує 15%, хоча за останні два десятиліття цей показник подвоївся завдяки впровадженню таргетних препаратів, зокрема бевацизумабу, в комбінації із цитотоксичною хіміотерапією [2-8]. Висока вартість біологічних препаратів і дефіцит на ринку онкологічних ліків суттєво обмежують доступ до лікування, тоді як розвиток ринку біосимілярів після закінчення патентного захисту позначається на підвищенні його доступності.

У 1971 р. Джуда Фолкман визначив ангіогенез як необхідний крок у рості та метастазуванні солідних пухлин, а виділення VEGF-A у 1989 р. суттєво розширило розуміння цього процесу [9-11]. Білки родини VEGF (VEGF-A, -B, -C, -D і PlGF) зв'язуються з VEGFR на ендотеліальних клітинах, запускаючи димеризацію рецептора та активацію каскаду RAS/RAF/PI3K/AKT зі стимуляцією ангіогенезу [2, 12, 13]. Підвищені рівні VEGF асоційовані з метастазуванням і несприятливим прогнозом, зокрема у пацієнтів із метастазами в печінку та КРР із залученням лімфатичних вузлів; інгібування цього шляху може також чинити прямий цитотоксичний ефект [14-17].

## Бевацизумаб і його роль у лікуванні мКРР

Бевацизумаб – гуманізоване рекомбінантне моноклональне антитіло IgG1 проти VEGF-A, що зв'язує розчинний VEGF-A через Fab-діянку, блокуючи його взаємодію з рецепторами VEGFR-1 і VEGFR-2 на ендотеліальних клітинах. Це призводить до регресії пухлинної васкуляризації та пригнічення неоангіогенезу; нормалізація судинного мікрооточення пухлини додатково покращує проникнення цитотоксичних хіміопрепаратів [18-21]. FDA 26 лютого 2004 р. схвалило бевацизумаб для лікування КРР – на сьогодні він залишається єдиним антиангіогенним препаратом, затвердженим як терапія першої лінії мКРР [18, 23].

У 1990-х рр. додавання лейковорину й оксалиплатину до тогочасного стандарту – режиму 5-фторурацилу (5-FU) – дало змогу підвищити медіану загальної виживаності (ЗВ) хворих на мКРР до 19,5 місяця [23, 24]. Подальший розвиток таргетної терапії суттєво покращив результати лікування.

Клінічна ефективність бевацизумабу переконливо підтверджена у низці рандомізованих досліджень. У ключовому дослідженні Hurwitz H. et al. комбінація бевацизумабу з іринотеканом, фторурацилом і лейковорином забезпечила медіану ЗВ 20,3 місяця проти 15,6 місяця у групі плацебо, виживаність без прогресування (ВБП) – 10,6 проти 6,2 місяця, частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) – 44,8% проти 34,8% [25].

Додавання бевацизумабу до режиму FOLFIRI у систематичному огляді 29 досліджень (n = 3502) дало медіану ВБП 10,8 місяця і медіану ЗВ 23,7 місяця [26]. Дослідження BRiTE і ARIES підтвердили, що продовження терапії бевацизумабом після прогресування на першій лінії терапії асоційоване з покращенням ЗВ [27, 28].

## Обмеження доступу до бевацизумабу та фармакоекономіка біосимілярів

Виробництво біологічних препаратів, зокрема моноклональних антитіл, – це складний технологічний процес із використанням генетично модифікованих клітинних ліній, тому вони значно дорожчі від малих молекул. Висока вартість, відсутність страхового відшкодування та високі витрати з власної кишені обмежують доступ пацієнтів до терапії [29]. Ринок онкологічних препаратів стикається з дефіцитом, спричиненим виробничими затримками й обмеженою доступністю компонентів, і ця ситуація ще більше загострилася під час пандемії COVID-19 [30]. Глобальні витрати на онкологічні та паліативні засоби сягнули 193 млрд доларів США у 2022 р., а аналітики компанії IQVIA прогнозують їхнє зростання до 377 млрд доларів до 2027 р. Насамперед це стосується моноклональних антитіл, на які припадає близько 35% глобальних онкологічних витрат [31]. Бевацизумаб входить до переліку 20 найдорожчих онкологічних препаратів у США; з лютого 2021-го по лютий 2022 р. обсяг його продажів становив 2,6 млрд доларів, з яких 1,6 млрд доларів (61,5%) припало на біосиміляри [31, 32].

## Концепція біосимілярів: визначення та регуляторні засади

Термін «біосиміляр» вперше з'явився в Євросоюзі в 2006 р. для позначення біологічних препаратів, які розробляють як копії оригінальних біологіків після закінчення строку їхніх патентів [33, 34]. Регуляторні органи запропонували власні визначення цього поняття, що загалом відображають єдиний принцип: біосиміляр є продуктом, подібним до референтного препарату за якістю, безпекою та ефективністю [35].

Принципово важливо розмежувати біосиміляри та генерики – ці категорії різняться і структурно, і з регуляторного погляду. Оригінальні біологічні препарати, зокрема бевацизумаб, мають складну молекулярну структуру, пов'язану з посттрансляційними модифікаціями і протеолізом регуляторних субодиниць, тому виготовлення їхньої ідентичної копії неможливе [36, 37]. Біосиміляр використовує той самий механізм дії і має аналогічні показання до застосування, що й референтний біологік; він також не відрізняється від нього за шляхом введення, дозуванням та формою випуску [36]. Згідно з регуляторними вимогами, допускається екстраполяція на інші схвалені показання під наглядом регуляторних органів.

## Підтвердження біосимілярності та принцип екстраполяції

Підтвердження біосимілярності здійснюють поетапно: завдяки аналітичним дослідженням оцінюють амінокислотну послідовність, структуру вищого порядку, посттрансляційні модифікації та біологічну активність; для моноклональних антитіл додатково перевіряють Fab- і Fc-функції [38-41]. ФК-подібність встановлюють на здорових добровольцях, і це є передумовою для проведення щонайменше одного порівняльного клінічного дослідження ефективності, безпеки та імуногенності [39, 42]. Реєстрація у США відбувається за скороченою ліцензійною процедурою BPCI Act 2009 – виробник подає до FDA заявку BLA з результатами клінічних досліджень і деталями виробництва [39, 43].

Оскільки лише незначна частина біосимілярів бевацизумабу вивчена безпосередньо при мКРР, ключового значення набуває принцип екстраполяції – перенесення даних з одного схваленого показання на інші без окремих рандомізованих досліджень для кожного з них [44]. Наукову правочинність такого підходу для бевацизумабу підкріплює єдиний антиангіогенний механізм дії незалежно від типу пухлини. Водночас лише 12% онкологів зазначають, що добре розуміють цю концепцію, тож існує реальна потреба в освітніх заходах у цій сфері [45, 46].

## Біосиміляри бевацизумабу, схвалені FDA для лікування мКРР

### ABP215 (бевацизумаб-awwb)

У 2017 р. бевацизумаб-awwb (ABP215; Amgen) став першим біосиміляром бевацизумабу, схваленим FDA. Функціональна та структурна подібність до референтного бевацизумабу підтверджена *in vitro* на клітинах ендотелію пупкової вени людини (HUVEC) і за результатами дослідження ELISA для зв'язування з VEGF-A [47]. У реєстраційному дослідженні III фази (642 пацієнти з НДРЛ) ЧОВ становила 39% проти 41,7%, профіль безпеки та імуногенності були порівнянними між групами [48]. Екстраполяція цих даних на показання мКРР є науково обгрунтованою.

### PF-06439535 (бевацизумаб-bvzr)

Бевацизумаб-bvzr (PF-06439535; Pfizer, препарат **Зірабев**) – другий за хронологією схвалений FDA біосиміляр бевацизумабу. Дослідження *in vitro* на HUVEC та інших клітинних лініях підтвердили функціональну подібність препарату до референтного бевацизумабу [49, 50]. Біохімічний аналіз, проведений Peraza M. et al., встановив ідентичну амінокислотну послідовність, схожі посттрансляційні модифікації та аналогічні хімічні властивості, зокрема гетерогенність заряду [50]. Фармакокінетика PF-06439535, оцінена на цинамолових мавпах, також виявилася подібною до референтного бевацизумабу.

Ключовим клінічним дослідженням стало багатонаціональне подвійне сліпе рандомізоване паралельне дослідження III фази за участі 719 пацієнтів зі стадіями IIIb, IV або рецидивним метастатичним НДРЛ [51]. Обидва препарати застосовувались у комбінації з паклітакселом і карбоплатином як терапія першої лінії. ЧОВ на 19-му тижні, підтверджена на 25-му, становила 45,3% у групі PF-06439535 (препарат **Зірабев**) і 44,6% у групі референтного бевацизумабу – різниця клінічно незначуща. Статистично значущих відмінностей у ВБП та ЗВ між групами не виявлено. Небажані явища 3-го ступеня і вище в обох групах включали артеріальну гіпертензію, нейтропенію та анемію; профілі імуногенності та безпеки були порівнянними [51].

### CT-P16 (бевацизумаб-adcd)

Бевацизумаб-adcd (CT-P16; Celltrion Healthcare) отримав схвалення FDA у квітні 2022 р. ФК-еквівалентність до референтного бевацизумабу підтверджена у дослідженні I фази на здорових добровольцях (n = 144), а у подвійному сліпому дослідженні III фази (689 пацієнтів із НДРЛ) ЧОВ становила 42,40% проти 42,07% відповідно – без клінічно значущих відмінностей у ВБП, ЗВ та профілі безпеки [52, 53]. Ці дані є підставою для екстраполяції FDA показань CT-P16 на мКРР.

**Отже, КРР залишається однією з найпоширеніших причин онкологічної смертності у світі, а поява метастазів найчастіше є безпосередньою причиною загибелі хворих. Бевацизумаб і таргетна терапія загалом відіграли значну роль у покращенні клінічних результатів при мКРР. Впровадження біосимілярів бевацизумабу (зокрема препарату **Зірабев**) як нового класу терапевтичних агентів створює перспективи для розширення доступу до дорогої терапії (таблиця), пом'якшення дефіциту препаратів і зниження витрат системи охорони здоров'я.**

За матеріалами: Galuia M., Zakaria A., Ahmad S. The potential of biosimilars in the treatment of colorectal cancer: Focus on bevacizumab. In: Nagaraju G.P., Soumya D., Ahmad S. (eds.) Immune Therapy for Pancreatic and Colon Cancers. Elsevier, 2025. Chapter 10, pp. 147-166. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-24742-2.00017-4>

### Підготував Максим Голуб

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.

Показання у дорослих пацієнтів	Поєднання	Дозування
<b>Метастатичний колоректальний рак</b>	3 хіміотерапією на основі фторпіримідину	5 мг/кг або 10 мг/кг кожні 2 тижні ЧИ 7,5 мг/кг або 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні
<b>Нерезектабельний, розповсюджений, метастатичний чи рецидивний неплоскоклітинний недрібноклітинний рак легені (НДРЛ)</b>	Хіміотерапія на основі препаратів платини в першій лінії лікування	7,5 мг/кг або 15 мг/кг кожні 3 тижні
<b>Нерезектабельний, розповсюджений, метастатичний чи рецидивний неплоскоклітинний недрібноклітинний рак легені з активуючими мутаціями EGFR</b>	3 ерлотинібом у першій лінії лікування	15 мг/кг кожні 3 тижні
<b>Метастатичний рак молочної залози</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Із паклітакселом у першій лінії лікування</li> <li>Із капецитабіном у першій лінії лікування, коли інша хіміотерапія вважається недоцільною</li> </ul>	10 мг/кг кожні 2 тижні АБО 15 мг/кг кожні 3 тижні
<b>Розповсюджений та/або метастатичний нирковоклітинний рак</b>	3 інтерфероном альфа-2а	10 мг/кг кожні 2 тижні
<b>Персистувальний, рецидивний або метастатичний рак шийки матки</b>	Із паклітакселом і цисплатином або паклітакселом і топотеканом	15 мг/кг кожні 3 тижні
<b>Епітеліальний рак яєчників, маткових труб або первинний рак очеревини</b>	Перша лінія лікування розповсюдженого раку	3 карбоплатином і паклітакселом
	Перший рецидив раку, чутливого до платини	3 карбоплатином і паклітакселом 6-8 курсів або в комбінації з карбоплатином та гемцитабіном від 6-10 курсів лікування, далі в монотерапії до прогресування
	Рецидивний рак, резистентний до лікування препаратами платини	3 одним із таких препаратів: паклітаксел, пегільований ліпосомальний доксорубіцин або топотекан
		<ul style="list-style-type: none"> <li>3 паклітакселом і пегільованим ліпосомальним доксорубіцином: 10 мг/кг кожні 2 тижні</li> <li>3 топотеканом: 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні</li> </ul>

\* Ознайомтеся з повною інструкцією для застосування препарату **Зірабев** на сайті [pfizerpro.com.ua](http://pfizerpro.com.ua).

О.Є. Костенчак-Свистак, канд. мед. наук, лікарка-гематологиня, асистентка кафедри фізіології та патофізіології Ужгородського національного університету, експертка ГМКА

# Прямі оральні антикоагулянти: основна інформація для лікарів і пацієнтів



**Антикоагулянти – це група препаратів, які запобігають утворенню тромбів у судинах. Вони допомагають уникнути серйозних ускладнень, таких як інсульт, інфаркт міокарда чи тромбоз глибоких вен. Антикоагулянти особливо важливі для людей із підвищеним ризиком тромбоутворення, зокрема для пацієнтів із фібриляцією**

**передсердь, після операцій на тазостегнових чи колінних суглобах, а також для тих, хто вже мав тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). Як засвідчують дослідження, до 75% пацієнтів із фібриляцією передсердь, що регулярно приймають антикоагулянти, можуть уникнути інсульту. У цьому матеріалі, підготовленому за участі Global Medical Knowledge Alliance (ГМКА), неприбуткової освітньої організації, що працює над покращенням якості медичної допомоги в Україні, зібрано найважливішу інформацію про прямі оральні антикоагулянти (ПОАК): показання до застосування, особливості прийому, ризику кровотечі та правила безпечного поєднання з іншими препаратами, а також практичні поради, які допоможуть підтримувати здоров'я й уникати небажаних наслідків під час терапії ПОАК.**



О.Є. Костенчак-Свистак

ПОАК – один із сучасних варіантів лікування і профілактики тромбозів (рис.).

- i **Антикоагулянти** – це препарати, які запобігають утворенню тромбів у судинах. Вони допомагають уникнути інсульту, інфаркту, тромбозу вен та інших ускладнень.
- i **ПОАК** – це сучасні препарати, що зменшують ризик утворення тромбів, не потребують постійного лабораторного контролю, як варфарин, і менше взаємодіють із їжею.
- 💡 **ФАКТ**
- ✔ **Тромби** – це природний механізм захисту організму, який рятує від кровотеч. Але інколи щільні згустки крові блокують судини й можуть призвести до інсульту, ТГВ або інших серйозних станів.

Рисунок. Захист організму від кровотеч і тромбів

Препарати цього класу блокують певні фактори згортання крові, зменшуючи ризик утворення тромбів. До них належать:

- апіксабан;
- дабігатран;
- едоксабан і ривароксабан.

На відміну від варфарину, ці засоби діють швидше, не потребують частого контролю показників згортання крові і мають менше взаємодій із їжею та іншими ліками.

**Коли потрібні антикоагулянти (табл. 1):**

- фібриляція передсердь – нерегулярний серцевий ритм підвищує ризик інсульту уп'ятеро;
- ТГВ або ТЕЛА;
- після операцій на тазостегновому або колінному суглобах – для профілактики тромбів.

Водночас є фактори, які підвищують ризик кровотечі під час прийому ПОАК:

- активний або метастатичний рак;
- вік (понад 65 років);
- зловживання алкоголем;
- анемія та інші гематологічні порушення;
- супутні захворювання;
- одночасне застосування лікарських засобів, таких як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), інші кроворозріджувальні препарати;
- цукровий діабет;
- часті падіння;
- печінкові або ниркові захворювання;
- історія кровотеч, особливо шлунково-кишкових;
- випадки шлунково-кишкових виразок в анамнезі;
- ревматичні захворювання;
- попередній інсульт;
- недавнє хірургічне втручання;
- зниження кількості тромбоцитів.

	Апіксабан	Дабігатран	Едоксабан	Ривароксабан
Фібриляція передсердь	✓	✓	✓	✓
Лікування гострого ТГВ та/або ТЕЛА	✓	після 5-10 днів парентерального антикоагулянту	після 5-10 днів парентерального антикоагулянту	✓
Зниження ризику рецидиву ТГВ та/або ТЕЛА	✓	тільки для кульшового суглоба	–	✓
Профілактика ТГВ та/або ТЕЛА після ендопротезування кульшового або колінного суглоба	✓	✓	–	✓
Профілактика тромбозу у пацієнтів із активним захворюванням	–	–	–	✓
Зниження ризику МАСЕ (серцево-судинна смерть, ІМ, інсульт) у хронічній ІХС/ЗПА	–	–	–	✓

МАСЕ – ризик основних великих серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular events); ІМ – інфаркт міокарда; ІХС – ішемічна хвороба серця; ЗПА – захворювання периферичних артерій.

## Співні випадки

У деяких клінічних ситуаціях ПОАК можуть застосовуватися обережно та лише після консультації з лікарем:

- застосування ПОАК не за прямими показаннями;
- венозний тромбоемболізм (ВТЕ), пов'язаний зі шлунково-кишковими або сечостатевиими злоякісними новоутвореннями;
- помірна печінкова недостатність;
- тяжка ниркова недостатність (CrCl < 30 мл/хв);
- низька прихильність до лікування (часті пропуски прийому препарату з будь-яких причин);
- неефективність попередньої терапії варфарином або низькомолекулярними гепаринами;
- перенесені або заплановані операції на органах шлунково-кишкового тракту.

! **Якщо у вас наявний один із зазначених станів, обов'язково проконсультуйтеся з лікарем щодо доцільності застосування ПОАК або можливих альтернатив лікування.**

## Що робити у разі оперативного втручання?

Класифікація процедур за ризиком кровотечі

### ✔ Мінімальний ризик (відміна ПОАК зазвичай не потрібна):

- видалення судинного катетера;
- деякі стоматологічні втручання;
- операції через катаракту або глаукому;
- поверхневі дерматохірургічні втручання.

### ! Помірний ризик (потребує тимчасової відміни ПОАК):

- операції через грижі;
- холецистектомія (видалення жовчного міхура);
- проктологічні операції;
- операції на передміхуровій залозі.

### STOP Високий ризик (обов'язкова відміна ПОАК):

- великі кардіохірургічні та ортопедичні операції;
- операції на головному мозку;
- хірургічні втручання на печінці, органах шлунково-кишкового тракту та судинах.

! **Завжди консультуйтеся з лікарем щодо безпечного припинення і відновлення антикоагулянтної терапії! (табл. 2)**

## Чи потрібно моніторити рівень препаратів за допомогою аналізів?

Рутинний моніторинг рівнів ПОАК зазвичай не потрібен, але виникають ситуації, коли аналізи можуть бути корисними для корегування терапії:

- невідкладне хірургічне втручання;

Крок 1 Оцінювання ризику кровотечі під час процедури	Крок 2 Оцінювання функції нирок перед процедурою	Крок 3 План відміни і поновлення прийому ліків
Якщо ризик мінімальний → продовжувати прийом ПОАК без перерви	Варто виконати біохімічний аналіз крові (креатинін, альбумін, сечовина)	Якщо існує високий ризик кровотечі → припинити прийом за 2-5 днів до операції
Якщо ризик середній або високий → необхідне обговорення з хірургом		Якщо ризик кровотечі низький → припинити за день до операції
		Потребує відновлення терапії після процедури визначають індивідуально, залежно від ризику кровотечі

Серйозні кровотечі	Менш небезпечні кровотечі
Втрата великого об'єму крові, зниження рівня гемоглобіну $\geq 2$ г/дл	Невеликі кровотечі з ясен, носа
Кровотеча в критичних зонах (головний мозок, шлунково-кишковий тракт, очі тощо)	Незначна кров у сечі або на пошкодженій ділянці шкіри
Потреба в переливанні крові, можуть загрожувати життю	Не супроводжуються значною крововтратою і не потребують госпіталізації

- спінальна або нейроаксіальна анестезія;
- велика травма;
- гострий тромбоз;
- внутрішня кровотеча;
- взаємодія з іншими препаратами;
- зміни функції нирок або печінки;
- підозра на передозування.

#### Взаємодія ліків із ПОАК

##### Основні ризики:

- збільшення ризику кровотеч під час взаємодії з певними антибіотиками, проти-грибковими, противірусними препаратами та деякими серцевими ліками (табл. 3);
- зниження ефективності антикоагулянтів під час прийому протисудомних засобів, деяких антидепресантів і фітопрепаратів.

##### Протизапальні засоби та знеболювальні (ПЗЗ):

- **безпечно:** парацетамол;
- **обережно:** ібупрофен, диклофенак (збільшують ризик кровотечі);
- **уникати:** аспірин (якщо його не призначив лікар).

##### Антибіотики та протигрибкові засоби:

- **уникати або узгодити дозу:** кларитроміцин, еритроміцин, кетоконазол, ітраконазол;
- **альтернатива:** амоксицилін, азитроміцин (менший ризик кровотечі).

##### Противірусні препарати:

- **уникати:** ритонавір, велпатасвір (збільшують рівень ПОАК у крові);
- **альтернатива:** препарати, що не впливають на СУРЗА4/P-gp.

##### Ліки від серцевих захворювань:

- **обережно:** аміодарон, верапаміл, дронедазон (можуть підвищити концентрацію ПОАК).

##### Протисудомні препарати і трави:

- **уникати:** карбамазепін, фенітоїн, звіробій (знижують ефективність ПОАК).

#### Важливо знати, коли ситуація є небезпечною!

##### Що робити за появи кровотечі під час прийому ПОАК?

###### Незначна кровотеча:

- спробуйте зупинити кровотечу місцево (натиснути на ранку, прикласти холод до місця кровотечі);
- можливе тимчасове припинення прийому ПОАК, але тільки за рішенням лікаря.

###### Серйозна кровотеча:

- ПОАК припиняють;
- проводять підтримувальну терапію, за необхідності застосовують **антидоти**:
  - дабігатран → ідаруцизумаб,
  - ривароксабан, апіксабан → андаксанет альфа,
  - якщо антидот недоступний, може застосовуватися 4F-PCC (протромбіновий концентрат).

#### У разі відсутності антидоту може використовуватися протромбіновий комплекс (PCC – Prothrombin Complex Concentrate). Свіжозаморожена плазма неефективна під час кровотеч, спричинених ПОАК.

##### Які ліки можуть взаємодіяти з ПОАК?

- Сильні індуктори P-gp/СУРЗА4 (карбамазепін, фенітоїн, звіробій) можуть знижувати ефективність ПОАК.
- Сильні інгібітори P-gp/СУРЗА4 (кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) можуть підвищувати ризик кровотеч.
- Одночасний прийом ПОАК з аспірином або ПЗЗ, наприклад, ібупрофеном або диклофенаком, може збільшити ризик кровотечі.

#### Увага, ця інформація – для ознайомлення! Всі зміни, пов'язані з прийомом ліків, має узгоджувати лікар.

##### Від чого залежить поновлення прийому ПОАК?

- Від причини і тяжкості кровотечі.
- Чи припинилася кровотеча повністю.
- Від функції нирок та печінки.
- Від загального ризику тромбозу.

Якщо кровотеча була значною, рішення про поновлення антикоагулянтної терапії ухвалюється спільно з лікарем.

##### Як переходити між антикоагулянтами?

###### Перехід з варфарину на ПОАК:

- дабігатран, апіксабан – прийом починають при МНВ\* < 2,0;
- ривароксабан – при МНВ < 3,0;
- едоксабан – при МНВ < 2,5.

###### Перехід з ПОАК на варфарин:

- варфарин починають разом із ПОАК;
- ПОАК припиняють через 3-5 днів, коли МНВ досягає терапевтичного рівня.

###### Перехід між ПОАК:

- новий ПОАК починають у час наступного прийому попереднього препарату.

#### Ніколи не намагайтеся самостійно вводити антидоти. Якщо виникла будь-яка серйозна кровотеча, негайно звертайтеся по медичну допомогу. Ця інформація слугує лише для загального розуміння, а не для самостійного лікування.

\* МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

#### Часті запитання щодо ПОАК

##### Коли не можна приймати ПОАК?

- Механічний клапан серця – підвищений ризик тромбозу і кровотеч.
- Антифосфоліпідний синдром (АФС) – підвищений ризик тромбозу і кровотеч.
- Емболічний інсульт неясного генезу – ПОАК не продемонстрували ефективності у профілактиці повторних інсультів.
- Перші три місяці після біопротезування клапана серця – рекомендована терапія варфарином.
- Тяжка печінкова недостатність – ризик непередбачуваної дії препарату.
- Тяжка ниркова недостатність (CrCl < 30 мл/хв) – недостатня елімінація препарату (виводиться з організму повільніше, що може підвищувати ризик кровотечі).

##### Як розпочати терапію ПОАК при ВТЕ?

- Перед початком лікування необхідно оцінити функцію нирок, супутні захворювання, взаємодію ліків.
- Врахувати тип ПОАК: деякі препарати потребують попереднього лікування низькомолекулярними гепаринами.
- Не рекомендовано розпочинати ПОАК при гемодинамічно нестабільній ТЕЛА або масивному ТГВ, які потребують тромболітичної терапії.

##### Чи потрібно здавати аналізи, щоб контролювати ефективність ПОАК?

- Рутинний лабораторний контроль рівня препарату не потрібен.
- За підозри на передозування чи кровотечу можливе визначення рівня анти-Ха або тромбінового часу.
- Контроль креатиніну важливий для корекції дозування.

##### Що робити, якщо потрібно тимчасово припинити прийом ПОАК перед операцією?

- Низький ризик кровотечі → зазвичай прийом препарату припиняють приблизно за 24 години до процедури.
- Високий ризик кровотечі → здебільшого прийом припиняють приблизно за 48 годин до процедури.
- Відновлення терапії – після досягнення адекватного гемостазу, переважно через 6-24 години після операції.
- Місткова терапія (бриджинг) не потрібна, на відміну від варфарину.

##### Кому не рекомендований прийом ПОАК?

Якщо у вас один із перелічених станів, обговоріть з лікарем альтернативні методи лікування:

- механічний протез серцевого клапана;
- тричі позитивний АФС;
- емболічний інсульт неясного генезу;
- транскатетерна заміна аортального клапана;
- біопротезування клапана серця впродовж останніх 3 місяців;
- клапанна фібриляція передсердь;
- важка печінкова недостатність;
- вагітність або період грудного вигодовування;
- жінки репродуктивного віку, які не використовують надійні методи контрацепції;
- прийом ліків, що мають клінічно значущі взаємодії з антикоагулянтами;
- відсутність фінансової можливості регулярно купувати препарати.


Джерело: Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Playbook. [www.acforum.org](http://www.acforum.org). [excellence.acforum.org](http://excellence.acforum.org)  
Стаття надана ГМКА, з повною версією можна ознайомитися тут:  
<https://gmka.org/uk/articles/pryami-oral-ni-antikoagulyanti/>



# ТОЧНІСТЬ<sup>1</sup> ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ<sup>2,4</sup> У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З IDH1 R132

## IDH1

## Гострий мієлоїдний лейкоз<sup>3</sup> Метастатична холангіокарцинома<sup>3</sup>



**ТІБСОВО**  
івосиденіб таблетки 250 мг

IDH1 - мутація ізоцитратдегідрогенази-1  
Фото з фотобанку.

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

**ЛІКАРСЬКА ФОРМА\***: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА\***: Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X H62.  
**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ\***: Механізм дії. Івосиденіб є інгібітором мутантного ферменту ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH-1). Мутантний IDH-1 перетворює альфа-кетоглутарат (α-KG) у 2-гідроксиглутарат (2-HG), який блокує клітинну диференціацію і сприяє онкогенезу як у гематологічних, так і в негематологічних злоякісних пухлинах. Механізм дії івосиденіб, окрім його здатності знижувати рівень 2-HG і відновлювати клітинну диференціацію, повністю не вивчений за різними показаннями.

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

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

**ВЗАЄМОДІЯ\***: Протипоказано: з індукторами CYP3A4 сильної дії; з дабігратаном

Не рекомендовано: з інгібіторами CYP3A4 помірної або сильної дії; з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT; Івосиденіб інгібує OAT3, транспортний поліпептид органічних аніонів 1B1 (OATP1B1) та 1B3 (OATP1B3). Тому може збільшитися системна концентрація субстратів OAT3 або OATP1B1/1B3. Якщо можливо, слід уникати одночасного застосування Тібсово з субстратами OAT3. Івосиденіб 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. Траконазол або кетоконазол не слід застосовувати одночасно з Тібсово через імовірну 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 сильної дії підвищує плазмову концентрацію івосиденіб. Це може призвести до підвищення ризику подовження QTc-інтервалу, тому під час лікування препаратом Тібсово слід розглянути можливість призначення альтернативних препаратів, які не є інгібіторами CYP3A4 помірної або сильної дії. У разі неможливості призначення альтернативної терапії, пацієнтів слід лікувати з обережністю й ретельно контролювати на наявність подовження QTc-інтервалу. Одночасне застосування з лікарськими засобами, які подовжують QTc-інтервал може призвести до підвищення ризику подовження QTc-інтервалу, тому одночасне застосування з Тібсово слід за можливості уникати. У разі неможливості призначення альтернативної терапії, пацієнтів слід лікувати з обережністю й ретельно контролювати на наявність подовження QTc-інтервалу. Під час лікування івосиденібом пацієнти із застійною серцевою недостатністю або порушенням електролітного балансу мають перебувати під ретельним медичним наглядом із періодичним проведенням моніторингу ЕКГ та рівня електролітів. Лікування препаратом Тібсово слід остаточно припинити, якщо в пацієнтів розвивається подовження QTc-інтервалу з ознаками чи симптомами небезпечної для життя аритмії. Слід з обережністю застосовувати івосиденіб у пацієнтів із рівнем альбуміну нижче норми або недостатньою масою тіла. **Порушення функції нирок тяжкого ступеня**: слід з обережністю застосовувати Тібсово в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня та встановити ретельний медичний нагляд за станом пацієнта. **Порушення функції печінки**: слід з обережністю застосовувати Тібсово в пацієнтів із порушенням функції печінки помірного та тяжкого ступеню та встановити ретельний медичний нагляд за станом пацієнта (категорія В та С за класифікацією Чайлда-Пью). **Допоміжні речовини**: містить лактозу та менше 1 ммоль натрію, тобто майже вільний від натрію.

**ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ\***: Фертильність\*. Дані щодо впливу івосиденіб на фертильність людини відсутні. **Вагітність**: Недостатньо даних щодо застосування івосиденіб 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 / Контрацепція\***: Жінки репродуктивного віку повинні пройти тест на вагітність перед початком лікування препаратом Тібсово та їм слід уникати 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 івосиденіб (2 таблетки по 250 мг) перорально один раз на добу. Застосування івосиденіб слід розпочинати з 1-го дня циклу 1 у комбінації з азацитидином у дозі 75 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла, внутрішньовенно або підшкірно, один раз на добу, з 1-го по 7-ий дні кожного 28-денного циклу. Рекомендується проведення щонайменше 6 циклів лікування пацієнтів. **Холангіокарцинома**. Рекомендована доза становить 500 мг івосиденіб (2 таблетки по 250 мг) перорально один раз на добу. Не вживати їжу протягом 2 годин до і протягом 1 години після застосування препарату. Рекомендовано коригування дози при одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 помірної або сильної дії. Рекомендовано 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 посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

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

**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](http://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](http://www.servier.ua)  
Copyright © 2026, ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені.

TSV-C1-2 (2025-2027, 2 years)-33



**SERVIER**  
moved by you

# Діагностика та лікування *IDH1*-позитивного ГМЛ: від молекулярного тестування до таргетної терапії

**23 квітня 2026 р. відбулася науково-практична конференція «Українська школа гематології. Діагностика та лікування *IDH1*-позитивного ГМЛ». Програма охопила ключові питання сучасної онкогематології: оптимальні терміни молекулярно-генетичної діагностики перед початком лікування, місце інгібіторів *IDH1* серед терапевтичних стратегій у пацієнтів різних категорій і реальний клінічний досвід застосування таргетних препаратів в умовах вітчизняної практики.**

Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) залишається одним із найбільш клінічно та молекулярно гетерогенних онкогематологічних захворювань. Мутації гена ізоцитратдегідрогенази 1 (*IDH1*) виявляють у 15-21% хворих на ГМЛ, що формує значну когорту пацієнтів, для яких доступна персоналізована таргетна терапія. Поява селективних інгібіторів *IDH1* суттєво змінила прогноз для цієї групи, передусім для пацієнтів похилого віку і тих, хто не є придатним до інтенсивної хіміотерапії (ХТ). Ця категорія хворих традиційно мала вкрай обмежений арсенал лікувальних опцій, тоді як сучасні клінічні дослідження демонструють можливість досягнення тривалих ремісій і навіть переходу до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин після таргетного лікування. Водночас реалізація переваг таргетної терапії потребує своєчасного молекулярно-генетичного тестування, і питання про оптимальний баланс між швидкістю початку лікування і вичерпною діагностикою залишається предметом активного обговорення в експертному середовищі.



**Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, керівник Центру гематології і трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (Київ), презентував доповідь «Стратегія лікування *IDH1***

**ГМЛ: фокус на ЕНА».**

Попередня клінічна парадигма, яка тривалий час визначала тактику ведення хворих на ГМЛ, передбачала, що від моменту встановлення діагнозу до початку лікування має минути не більше ніж 72 години. Для цього є раціональне підґрунтя: стримування пухлинної маси, запобігання клональної еволюції та попередження клінічного погіршення внаслідок накопичення бластів. Проте дані останніх років принципово змінили цей підхід.

У великому дослідженні С. Rollig et al. (2020) серед пацієнтів, придатних до інтенсивної ХТ, було проаналізовано вплив терміну початку лікування на виживаність. Хворих розподілили на групи: ті, у кого терапію ініційовано в межах 5 днів від діагнозу; від 6 до 10 днів; від 11 до 15 днів; і після 15 днів. Результати виявилися несподіваними: дворічна загальна виживаність (ЗВ) практично не відрізнялася між групами – 51% у тих, хто починав лікування в перші п'ять днів, і 50% у тих, хто розпочинав його після 15 днів [1]. Аналогічна закономірність підтверджена для пацієнтів, непридатних до інтенсивної ХТ, – когорти, яка отримувала терапію на основі венетоклаксу та гіпометилуовального агента. Показник ЗВ становив 7,7 місяця у разі ініціації лікування в проміжку від 0 до 9 днів і 9,6 місяця – після 10 днів [2]. Ці дані свідчать: певне зволікання заради повноцінного молекулярно-генетичного обстеження не лише допустиме, а й клінічно виправдане за умови стабільного стану пацієнта і відсутності надшвидкого накопичення пухлинної маси.

Рекомендації Європейської лейкемічної мережі (European Leukemia Network, ELN) передбачають диференційований підхід до термінів проведення генетичних

досліджень [3]. Базову діагностику – морфологію та імунофенотипування – виконують невідкладно. Каріотипування потребує до 5-7 днів. Скринінг мутацій, що визначають вибір таргетної терапії, до яких належить і *IDH1*, бажано отримувати в межах 3-5 днів. Окремою категорією є перебудови, що мають встановлюватися невідкладно: транслокації сприятливого прогнозу *CBF* (*t(8;21)* та *inv(16)*), а також *PML::RARA*. Для промієлоцитарної лейкемії з *PML::RARA* принцип особливий: специфічну терапію повністю транс-ретиноевою кислотою слід розпочинати вже у разі клінічної підозри, не очікуючи молекулярного підтвердження, і модифікувати схему після отримання результатів. Мутації, пов'язані з мієлодисплазією (*ASXL1*, *BCOR*, *RUNX1*, *SF3B1*), можна визначити пізніше – вони критично не впливають на вибір першого курсу.

Щоб пояснити, чому важливо мати генетичний профіль якнайраніше, професор С. Клименко вдався до кількох практичних аспектів. Стратифікація ризику за цим профілем визначає показання до аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, а від наявності певних мутацій прямо залежить вибір терапевтичного агента з доведеними перевагами [4]. Доповідач детально розглянув режим азацидин + івосиденіб\* – інгібітор *IDH1* – як новий стандарт першої лінії для пацієнтів із ГМЛ та мутацією *IDH1*, які не є кандидатами на інтенсивну ХТ. Дослідження Р. Montesinos et al. (2022) продемонструвало суттєво вищий рівень повних ремісій у разі комбінованої терапії. Виживаність без подій (ВБП) покращилася на 61% порівняно з монотерапією азацитидином. Медіана ЗВ на режимі азацидин + івосиденіб становить 29,3 місяця, а за умови тривалого спостереження понад 48 місяців живими залишаються 35% пацієнтів – для когорти хворих, фактично виключених з інтенсивних протоколів, це суттєвий результат [5].

Профіль безпеки комбінації також заслуговує окремої уваги. Рівень нейтрофілів і ступінь трансфузійної залежності у разі застосування азацидину з івосиденібом кращі навіть порівняно з монотерапією азацитидином. Це напрочуд важливо для коморбідних пацієнтів похилого віку, для яких кожен нейтропенічний епізод становить реальний ризик тяжкої інфекції. Частота лихоманки на фоні нейтропенії у разі комбінованого режиму суттєво нижча, ніж за терапії венетоклаксом із гіпометилуовальним агентом [5].

Професор С. Клименко також розглянув стратегічне питання про послідовність застосування *IDH1*-інгібітора та режиму венетоклак + гіпометилуовальний агент. Прямих порівняльних досліджень між цими стратегіями не проводили, проте ретроспективні дані свідчать на користь такої послідовності: спочатку *IDH1*-інгібітор, у разі втрати відповіді – перехід на венетоклак із гіпометилуовальним агентом [6]. За такої послідовності у невеликих серіях відповідь на другу лінію отримано у чотирьох із чотирьох пацієнтів. Зворотна послідовність виявилася менш ефективною: у разі призначення *IDH1*-інгібітора після венетоклаксу відповідали лише двоє із семи. Логіка цього явища зрозуміла: таргетна терапія, спрямована на специфічну молекулу, втрачає ефективність унаслідок розвитку вторинних генетичних аномалій, тоді як венетоклак діє ширше і менше залежить від конкретного генетичного контексту. Медіана ЗВ у разі застосування івосиденібу в першій лінії становить 12,8 місяця, у другій лінії – 3,6 місяця. Тобто всі

переваги препарату реалізуються саме за умови раннього призначення, а відтермінування навіть на одну лінію суттєво знижує його потенціал [7, 8].

Зосередившись на перспективах розширення показань, доповідач навів дані щодо інтеграції *IDH1*-інгібіторів у режими інтенсивної ХТ. У разі поєднання івосиденібу зі схемою 7+3 у пацієнтів, придатних до інтенсивного лікування, рівень повних ремісій досягає 70%, загальна частота відповіді – 78%, а трирічна ЗВ – 67%. Такі показники формують достатній часовий резерв для планування аlogenної трансплантації [9]. Дані реальної клінічної практики в США, отримані на вибірці близько 300 хворих із вперше діагностованим ГМЛ та мутацією *IDH1*, підтвердили перевагу *IDH1*-інгібітора: шестирічна ВБП виявилася кращою порівняно з режимом венетоклак + гіпометилуовальний агент [5, 10]. Результати досліджень, які зараз проводять консорціуми HOVON і AMLSG, у майбутньому дадуть змогу визначити оптимальну роль потрібної комбінації івосиденіб + азацитин + венетоклак у структурі лікувального алгоритму.

Завдяки даним реальної клінічної практики виявлено цікаву закономірність щодо часу ініціації терапії: в американській когорті, де порівнювали терміни початку лікування при *IDH1*-інгібіторних і венетоклак-вмісних режимах, час від діагнозу до початку терапії виявився довшим саме у групі венетоклаксу, хоча час очікування результатів молекулярного тестування між групами не відрізнявся [10]. Доповідач пов'язав це із тим, що клінічна ситуація, яка потребує ранньої ескалації у вигляді венетоклаксу, нерідко є важчою й потребує додаткової стабілізації пацієнта. Ще одним аргументом на користь *IDH1*-інгібітора під час порівняння двох режимів стала частота лихоманки на фоні нейтропенії: цей показник у разі застосування азацидину з івосиденібом був суттєво нижчим, ніж за комбінації венетоклаксу з гіпометилуовальним агентом. Для пацієнтів, яким важливо залишатися вдома й уникати госпіталізацій, ця різниця може мати вирішальне значення.



**Михайло Васильович Адиров, завідувач відділення гематології, медичний директор Одеського регіонального клінічного протипухлинного центру, виступив із доповіддю «Змінюючи прогноз *IDH1* ГМЛ: вплив івосиденібу на кращу виживаність», в якій зосередився на практичному оцінюванні вибору терапії для пацієнтів із ГМЛ в умовах реальної клінічної системи, де на рішення впливають не лише протоколи, а й фінансові обмеження, доступність препаратів і можливості амбулаторного ведення хворих. Саме в цьому контексті механізм дії івосиденібу визначає практику ведення пацієнта, а не лише показники виживаності.**

Доповідач розглянув договори керованого доступу як інструмент, що розширює доступ пацієнтів до інноваційних лікарських засобів. Два препарати – інотузумаб озогаміцин та гемтузумаб озогаміцин – вже пройшли оцінювання медичних технологій, що створює прецедент для поширення цього механізму на інші таргетні молекули, зокрема *IDH1*-інгібітори. Це принципово важливо: без реальної доступності препарату жодна клінічна перевага не дає результату. Крім того, доповідач наголосив на фармакоекономічній доцільності амбулаторного підходу: коли пацієнт із ГМЛ отримує перший курс у стаціонарі, проходить через аплазію, а подальші цикли веде амбулаторно, навантаження на систему охорони здоров'я суттєво знижується – і саме це відрізняє таргетний режим від тривалої стаціонарної ХТ.

\*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 № 908.

# Діагностика та лікування *IDH1*-позитивного ГМЛ: від молекулярного тестування до таргетної терапії

Продовження. Початок на стор. 19.

Щоб пояснити цей механізм, слід згадати ключові ланки патофізіологічного ланцюга. Мутація *IDH1* належить до третього класу мутацій – мутацій епігенетичної регуляції. Фермент *IDH1* в нормі каталізує перетворення ізоцитрату на  $\alpha$ -кетоглутарат, який забезпечує деметилювання ДНК – необхідну умову для того, щоб клітина могла зчитати генетичну інформацію і диференціюватися. За наявності мутації *IDH1* фермент втрачає нормальну активність і продукує патологічний метаболіт – 2-гідроксиглутарат. Накопичення 2-гідроксиглутарату блокує деметилювання ДНК, унеможливаючи диференціювання клітин, і пухлинний клон безперервно персистує. **Попри те що мутація *IDH1* нерідко поєднується з іншими генетичними аномаліями, вона є провідною «драйверною» мутацією: вплив саме на неї нівелює лейкомогенний ефект більшості змін і дає змогу тривалий час утримувати ремісійний статус.** Зокрема, відомий зв'язок між мутацією *IDH1* та порушенням функції *BCL2*: пацієнти з підтвердженим *IDH1*-мутованим статусом мають гірший прогноз у разі застосування *BCL2*-інгібітора.

Івосиденіб блокує мутований фермент *IDH1*, відновлюючи нормальне перетворення ізоцитрату на  $\alpha$ -кетоглутарат. Пухлинні клітини отримують можливість пройти шлях диференціювання і дозріти – це принципово відрізняє препарат від стандартних хіміотерапевтичних агентів. Замість прямого знищення клітин відбувається їхнє «дозрівання» до функціональних нейтрофілів. Такий механізм визначає специфічний клінічний профіль: івосиденіб не спричиняє глибокої аплазії кровотворення. Кількість нейтрофілів під час лікування не знижується, а, навпаки, зростає. Трансфузійна залежність усувається: за даними рестраційного дослідження AGILE, понад 50% пацієнтів досягали трансфузійної незалежності, і цей показник зберігався упродовж усього часу спостереження – до 48 і більше місяців [5]. Пацієнт може отримувати лікування амбулаторно, без навантаження на стаціонарний ресурс закладу та без витрат, пов'язаних з інтенсивним супровідним лікуванням. У системі фінансування медичної допомоги, де кожен день госпіталізації потребує витрат, перехід до амбулаторної таргетної терапії – не просто зручність, а суттєве зниження навантаження на систему.

Водночас доповідач застеріг щодо специфічного ускладнення – синдрому диференціювання. За умови масового дозрівання лейкоцитів клітин під дією препарату кількість лейкоцитів може зростати, що клінічно нагадує ситуацію під час лікування промієлоцитарної лейкемії повністю транс-ретиноевою кислотою: з'являються незрілі форми, можливі клінічні прояви, пов'язані з різними органами. Проте стан є керованим: існують чіткі алгоритми ведення синдрому диференціювання під час терапії івосиденібом, і переривати лікування здебільшого нема потреби – кількість нейтрофілів нормалізується впродовж кількох днів.

Ще один клінічно важливий момент – динаміка кліренсу бластів. Оскільки івосиденіб не є прямим цитостатиком, бласти зникають через диференціювання, а не внаслідок цитолізу. Зберігання відносно підвищеного відсотка бластів після першого, другого і навіть третього курсу не слід розцінювати як неефективність препарату – це відображення механізму його дії. Негативний статус за мінімальної залишкової хвороби (МЗХ) може досягатися пізніше, ніж при стандартній ХТ, але ремісія виявляється стійкою. Дані довгострокового спостереження в межах дослідження AGILE, опубліковані на початку 2026 р., підтвердили: у проміжку між 36-м і 48-м місяцями кількість пацієнтів, що залишалися живими, практично не зменшувалася – більшість перебувала у стійкій ремісії [11].

Доповідач також звернув увагу на мінливість поділу пацієнтів на придатних і непридатних до інтенсивної ХТ (fit/unfit). Загальносоматичний статус на момент госпіталізації нерідко визначається самою хворобою: анемія, цитопенія, інтоксикаційний синдром. За ефек-

тивного таргетного лікування ці прояви регресують, і хворий, якого спочатку зараховували до непридатних, може стати реальним кандидатом на трансплантацію. Це підтверджено даними клінічних досліджень: пацієнти, яким після лікування івосиденібом вдалося провести трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин, мали медіану ЗВ 16,8 місяця – суттєво більше, ніж ті, хто залишився виключно на таргетній терапії без переходу до трансплантації [12]. **Ці дані перевели івосиденіб з категорії «останній варіант» у категорію стратегічного інструменту – зокрема моста до трансплантації, що виводить тяжких пацієнтів за межі паліативного сценарію.**

Доповідач завершив виступ тезою про необхідність молекулярного тестування як обов'язкового компонента сучасного алгоритму ведення ГМЛ. Знання генетичного профілю дає змогу не лише обрати оптимальний таргет, а й зберегти потенціал для майбутніх ліній терапії. З огляду на амбулаторний режим лікування, передбачуваний і керований профіль безпеки, а також тривалу ефективність, підтверджену чотирирічним спостереженням, івосиденіб є обґрунтованим вибором для широкого кола пацієнтів з *IDH1*-позитивним ГМЛ.



Доповідь, яку презентувала Ірина Олександрівна Селіна, лікар-гематолог вищої категорії (м. Дніпро), мала переважно клінічну спрямованість і ґрунтувалася на власному досвіді ведення пацієнтів з *IDH1*-позитивним ГМЛ. Вона надела детальний розбір клінічного випадку і поділилася даними щодо структури *IDH*-мутацій серед хворих, обстежених за останні півтора року.

## Клінічний випадок

Пацієнтка віком 72 роки звернулася у жовтні 2024 р. Під час обстеження виявлено ГМЛ без дозрівання: у кістковому мозку 78% бластних клітин. Клінічна картина включала помірний лейкоцитоз, анемію, тромбоцитопенію та інтоксикаційний синдром. Молекулярно-генетичне дослідження виявило три мутації: *DNMT3A*, *IDH1* та *NPM1*. Відповідно до чинних класифікаційних критеріїв, остаточний діагноз сформульовано як ГМЛ без дозрівання з мутацією *NPM1* – група сприятливого ризику. Мутація *IDH1* зафіксована в клінічному записі.

Враховуючи вік пацієнтки та загальносоматичний статус, її було визнано непридатною до інтенсивної ХТ. Перший курс проведено монотерапією азациитидином. Починаючи з другого курсу, лікування доповнено венетоклаком. Загалом отримано 12 курсів комбінованої терапії. Показники периферичної крові нормалізувалися вже після другого курсу; кістково-мозкова ремісія підтверджена за результатами оцінювання після п'ятого курсу. Впродовж усього цього часу якість життя пацієнтки залишалася прийнятною, а трансфузійної залежності не виникло.

У листопаді 2025 р. під час чергової контрольної мієлограми виявлено рецидив: частка бластів у кістковому мозку становила 12,5%. Після детального обговорення ситуації з пацієнткою та її родичами, роз'яснення можливих терапевтичних опцій і з урахуванням підтвердженої мутації *IDH1* ухвалено рішення про таргетне лікування. Призначено малі дози цитарабіну в поєднанні з івосиденібом у дозі 500 мг *per os*.

Наразі проведено чотири курси нової схеми. Оцінювання відповіді після другого курсу показало зниження частки бластів до 2%. Дослідження МЗХ ще не проводилося. Водночас пацієнтка не має трансфузійної залежності, геморагічного синдрому та інфекційних ускладнень. Лікування проводиться амбулаторно; загальний стан і якість життя – задовільні.

У пацієнтів похилого віку, непридатних до інтенсивної терапії, вичерпання стандартних режимів (азациитидин, азациитидин + венетоклакс) традиційно означало відсутність будь-яких подальших опцій. А з появою *IDH1*-інгібіторів хворі отримують відповідь на лікування, досягають ремісії, позбуваються трансфузійної залежності та продовжують жити поза стінами стаціонару – здебільшого в амбулаторному режимі.

Серед приблизно 50 пацієнтів, обстежених за останні півтора року, мутації в гені *IDH* виявлено в 11 осіб: мутація *IDH1* – у чотирьох хворих, *IDH2* – у семи. У п'яти з 11 пацієнтів зафіксовано додаткову мутацію *FLT3*. Ці дані підтверджують реальну клінічну поширеність *IDH*-мутацій і необхідність систематичного молекулярного тестування.

**Поява *IDH1*-інгібіторів змінює не просто тактику лікування, а клінічний горизонт для цілої категорії пацієнтів, яким ще кілька років тому не можна було запропонувати нічого, крім гемотрансфузій та паліативного спостереження.**

Отже, за умов своєчасного молекулярно-генетичного тестування, *IDH1*-позитивний ГМЛ сьогодні – захворювання із чітко окресленими терапевтичними мішенями і реально досяжними тривалими ремісіями. Як наголосили всі три доповідачі незалежно одне від одного, час від встановлення діагнозу до початку терапії потрібно використати для отримання генетичного профілю пухлини, оскільки цей профіль визначає вибір терапії з доведеною перевагою виживаності. Режим азациитидин + івосиденіб демонструє медіану ЗВ 29,3 місяця у пацієнтів, непридатних до інтенсивної ХТ, із показником чотирирічної виживаності 35%. Механізм дії івосиденіб – відновлення диференціювання пухлинного клону – забезпечує відсутність глибокої нейтропенії, зниження трансфузійної залежності та можливість амбулаторного лікування. Івосиденіб важливий як у лікуванні непридатних пацієнтів, так і в стратегії моста до трансплантації. Як підтверджує клінічний досвід, *IDH1*-позитивний ГМЛ у пацієнтів похилого віку та зі зниженим функціональним статусом вже не слід розглядати як ситуацію без лікувальної перспективи – йдеться про захворювання, де персоналізований таргетний підхід змінює прогноз.

Підготувала **Олена Речмедіна**

Матеріал містить погляди та спостереження експертів щодо лікування ГМЛ, отримані завдяки досвіду клінічної практики. На замовлення ТОВ «Серв'є Україна».

## Література

- Rollig C., Kramer M., Schliemann C. et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*. 2020;136(7):823-830.
- Baden D., Zukunft S., Hernandez G. et al. Time from diagnosis to treatment has no impact on survival in newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with venetoclax-based regimens. *Haematologica*. 2024;109(8):2469-2477.
- Venditti A., Palmieri R., Maurillo L. et al. Fitness assessment in acute myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood Adv*. 2025;9(9):2207-2220.
- Dohner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-1377.
- Montesinos P., Recher C., Vives S. et al. Ivosidenib and azacitidine in *IDH1*-mutated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1519-1531.
- Hammond D., Loghavi S., Wang S.A. et al. Response patterns and impact of MRD in patients with *IDH1/2*-mutated AML treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):148.
- Bewersdorf J.P., Shallis R.M., Derkach A. et al. Efficacy of *FLT3* and *IDH1/2* inhibitors in patients with acute myeloid leukemia previously treated with venetoclax. *Leuk Res*. 2022;122:106942.
- Bewersdorf J.P., Shallis R.M., Derkach A. et al. Venetoclax-based salvage therapy in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia previously treated with *FLT3* or *IDH1/2* inhibitors. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(1):188-196.
- Kantarjian H.M., DiNardo C.D., Kadia T.M. et al. Acute myeloid leukemia management and research in 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025;75(1):46-67.
- Lachowicz C.A., Smith B.D., Ambinder A.J. et al. Ivosidenib or venetoclax combined with hypomethylating agents in *IDH1*-mutated acute myeloid leukemia: a real-world study. *Blood Neoplasia*. 2025;2(4):100152.
- Montesinos P., Marchione D.M., Recher C. et al. Long-term results from the AGILE study of azacitidine plus ivosidenib vs placebo in newly diagnosed *IDH1*-mutated AML. *Blood Adv*. 2025;9(20):5177-5189.
- DiNardo C.D., Stein E.M., Pigneux A. et al. AML-262: Ivosidenib prior to hematopoietic cell transplant for patients with *IDH1*-mutant relapsed or refractory acute myeloid leukemia who cannot tolerate intensive chemotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(Suppl 1):S197-S198.

### Актуальні підходи до скринінгу раку шийки матки: рекомендації ACOG 2026

Американська колегія акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) підтримала оновлені рекомендації Ініціативи профілактичних послуг для жінок (Women's Preventive Services Initiative) щодо скринінгу раку шийки матки. У документі закріплено перехід до первинного тестування на високоонкогенні типи вірусу папіломи людини (high-risk HPV – hrHPV) як основної стратегії для жінок віком 30-65 років. Такий підхід базується на вищій чутливості hrHPV-тестування порівняно із традиційною цитологією та кращій здатності виявляти передракові зміни на доклінічному етапі.

Для жінок 21-29 років рекомендовано цитологічний скринінг що три роки. У віковій групі 30-65 років пріоритетним методом визначено первинне hrHPV-тестування, виконане медичним працівником, з інтервалом п'ять років. Якщо такої можливості нема, допустимою альтернативою залишається ко-тестування – поєднання hrHPV-тесту із цитологічним дослідженням. Використання лише цитології тепер розглядають як резервний варіант для закладів з обмеженими ресурсами або за вибором пацієнтки після консультування.

Одним із найбільш дискусійних нововведень стало включення самостійного забору матеріалу для hrHPV-тестування. ACOG визнає, що така ініціатива може суттєво розширити охоплення скринінгом, особливо серед жінок, які уникають гінекологічних оглядів або мають обмежений доступ до медичної допомоги. Водночас експерти наголошують: цей підхід можливий лише за наявності чіткої системи документування, повідомлення результатів і подальшого маршруту пацієнтки. Через ризик втрати спостереження та пропущених випадків дисплазії самостійне тестування рекомендовано проводити під контролем медичної системи та лише із застосуванням схвалених тест-наборів.

Окрему проблему становить надмірний або нерегламентований скринінг. Частіші обстеження без клінічних показань можуть призводити до зайвих кольпоскопій, інвазивних процедур і психоемоційного навантаження для пацієнток. Саме тому дотримання рекомендованих інтервалів розглядають як важливий компонент безпечної профілактичної стратегії.

Рекомендації не поширюються на пацієнток із ВПЛ-інфекцією, імунодефіцитними станами або внутрішньоутробним впливом діетилstilbestролу, синтетичного аналога естрогену, для яких необхідні окремі алгоритми спостереження. Також рутинний скринінг не показаний жінкам віком понад 65 років за умов адекватних попередніх негативних результатів або після гістеректомії з видаленням шийки матки за відсутності онкологічного анамнезу.

Джерело: [https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/9900/screening\\_for\\_cervical\\_cancer.1515.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/9900/screening_for_cervical_cancer.1515.aspx)

### Чи безпечні вагінальні естрогени після раку ендометрія

Через зростання захворюваності на рак ендометрія серед молодших жінок клініцисти фіксують появу нової проблеми: значна частина пацієнток після лікування стикається з ранньою менопаузою та вираженими урогенітальними симптомами. Водночас використання естрогенвмісної терапії у таких хворих традиційно обмежене, бо інують побоювання щодо ризику рецидиву пухлини. У новому великому дослідженні, опублікованому у виданні Menopause, йдеться про те, що локальна низькодозова вагінальна естрогенова терапія може бути безпечною для молодих жінок, які перенесли рак ендометрія.

Лікування раку ендометрія складається із променевої або хіміотерапії, а також гістеректомії із двобічною сальпінгофоректомією. У багатьох пацієнток це призводить до різкого гормонального дефіциту й розвитку ранньої менопаузи із приливами, нічною пітливістю та урогенітальними симптомами. Серед найбільш поширених проявів – вагінальна сухість, диспареунія, дизурія та рецидивні урогенітальні інфекції, що істотно погіршує якість життя і сексуальне здоров'я.

Попри те що локальні вагінальні естрогени відзначаються мінімальною системною абсорбцією, протягом багатьох років вони мали таке саме попередження, як і системна гормональна терапія. Через відсутність надійних доказів виникли значні клінічні побоювання, також це стало причиною широкого використання негормональних засобів

з обмеженою ефективністю. Водночас епідеміологічні дані демонструють поступове зростання захворюваності на рак ендометрія серед жінок віком до 50 років: у США показник зріс із 2,2 до 3,3 випадку на 100 000 населення в період із 2000-го до 2019 р.

У новому ретроспективному когортному дослідженні проаналізовано електронні медичні записи і страхові дані 68 медичних організацій США. До аналізу залучили понад 2800 жінок віком 18-51 рік із діагнозом «рак ендометрія». Середня тривалість застосування вагінальної естрогенової терапії становила 1,88 року. Попри потенційні переваги, частота її призначення виявилася дуже низькою – лише 5,6% пацієнток отримували таке лікування.

Найважливішим результатом дослідження стало те, що короткострокове застосування локальної низькодозової вагінальної естрогенової терапії не асоціювалося зі зростанням ризику рецидиву раку ендометрія порівняно з пацієнтками, які не використовували гормональне лікування. Це найбільше на сьогодні дослідження, в якому оцінено зв'язок між вагінальною естрогеновою терапією і ризиком рецидиву захворювання.

Завдяки покращенню ранньої діагностики та сучасним підходам до лікування збільшилася кількість жінок, які пережили рак ендометрія. Проте віддалені наслідки лікування, зокрема урогенітальні симптоми менопаузи, часто суттєво знижують якість життя. Представлені результати свідчать, що локальна низькодозова вагінальна естрогенова терапія може стати безпечною і ефективним інструментом симптоматичної допомоги цій групі пацієнток. Подальші проспективні дослідження допоможуть уточнити оптимальні режими терапії та визначити її довгострокову безпеку, однак уже сьогодні ці дані можуть сприяти більш зваженим клінічним рішенням і розширенню можливостей лікування для жінок, які перенесли рак ендометрія.

Джерело: [https://journals.lww.com/menopausejournal/abstract/9900/vaginal\\_estrogen\\_therapy\\_utilization\\_and.620.aspx](https://journals.lww.com/menopausejournal/abstract/9900/vaginal_estrogen_therapy_utilization_and.620.aspx)

### Домашній тест на ВПЛ: останні стандарти та клінічні можливості

Скринінг раку шийки матки у США досяг нової фази завдяки офіційному визнанню самостійного забору вагінальних зразків для тестування на вірус папіломи людини (ВПЛ). Згідно з оновленими рекомендаціями Управління з питань ресурсів і служб охорони здоров'я США (Health Resources and Services Administration – HRSA), самозібрані зразки можна використовувати як повноцінний інструмент скринінгу, отже більшість приватних страхових компаній зобов'язана відшкодувати таке тестування без доплат для пацієнток. Основна мета змін – розширити охоплення скринінгом, адже майже чверть жінок не проходять обстеження вчасно.

Етіологія раку шийки матки практично повністю пов'язана з інфікуванням онкогенними типами ВПЛ, передусім 16 та 18. Захворювання тривалий час може мати безсимптомний перебіг, через що регулярний скринінг є ключовим інструментом профілактики. Згідно з чинними рекомендаціями, жінки віком 21-29 років мають проходити цитологічне дослідження (ПАП-тест) що три роки, а у 30-65 років – первинний ВПЛ-тест або комбінований ПАП/ВПЛ-скринінг що п'ять років. Уперше для цієї вікової групи офіційно запропоновано альтернативу – самостійно зібраний вагінальний зразок для ВПЛ-тестування.

Клінічний інтерес становить те, що самозбір зразків демонструє порівнянню діагностичну точність із матеріалом, який отримав медичний персонал. Дані клінічних досліджень свідчать про чутливість методу на рівні 96% для виявлення ВПЛ. Процедура передбачає введення м'якого аплікатора в піхву, який слід помістити у транспортний контейнер і направити до сертифікованої лабораторії. Результати передають пацієнтці та лікареві через захищені цифрові платформи, що забезпечує безперервність медичного супроводу.

Важливим практичним кроком стало схвалення Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration – FDA) першого домашнього тесту для скринінгу раку шийки матки – Teal Wand. Пристрій дає змогу жінкам віком 25-65 років із групи середнього ризику пройти

тестування без використання гінекологічного дзеркала і візиту до клініки. Водночас тест не рекомендовано пацієнткам з анамнезом раку шийки матки, попередніми аномальними результатами, імунодефіцитними станами або під час вагітності.

Як засвідчує міжнародний досвід, зокрема національні програми Австралії, впровадження самостійного ВПЛ-тестування суттєво підвищує охоплення скринінгом, особливо серед жінок із низьким рівнем доступу до медичних послуг. Очікується, що запровадження такої системи у США здатне стати рушієм для офіційного схвалення домашніх тестів на ВПЛ в інших країнах. У перспективі така стратегія може знизити захворюваність і смертність від раку шийки матки за умов чіткого дотримання показань, маршрутизації пацієнток із позитивними результатами і збереження ролі лікаря під час інтерпретації та подальшого ведення.

Джерело: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2843501>

### Опportunістична сальпінгектомія як стратегія профілактики раку яєчників: несподівані можливості для хірургів

Рак яєчників залишається однією з найагресивніших онкогінекологічних патологій, що посідає третє місце серед гінекологічних злоякісних новоутворень у світі. За даними BOO3 та GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), щороку реєструють більше ніж 310 000 нових випадків, понад 200 000 жінок помирає, що відповідає летальності у 65-66%. Найчастіше захворювання діагностують у жінок віком 50-70 років, водночас основними чинниками ризику є вік, відсутність пологів, гормональні фактори та спадкові мутації (BRCA1/2). Брак ефективного скринінгу і неспецифічні симптоми зумовлюють пізні виявлення і несприятливий прогноз для пацієнток.

Сучасні уявлення про патогенез раку яєчників зазнали суттєвих змін. Дедалі більше даних свідчать, що найбільш поширені та летальні серозні карциноми високого ступеня злоякісності походять не з яєчника, а з епітелію маткових труб. Завдяки останнім відкриттям сформовано науковий інтерес до профілактичного видалення маткових труб як способу первинної профілактики захворювання.

Опportunістичну сальпінгектомію – видалення маткових труб під час інших планових абдомінальних або тазових операцій – розглядають як ефективний і відносно простий інструмент зниження ризику раку яєчників. Згідно з результатами досліджень та експертними оцінками Американської колегії хірургів (American College of Surgeons), включення цієї процедури приблизно у 60% відповідних втручань може запобігти близько 6000 смертей щорічно. Вона найдоцільніша для жінок віком від 45 років, які не мають репродуктивних планів і спадкової схильності до раку яєчників.

Ключовою перевагою процедури є збереження яєчників і, відповідно, гормональної функції, що принципово відрізняє її від профілактичної оваріоектомії. Сальпінгектомія додає лише 5-13 хвилин до тривалості стандартних втручань, таких як холецистектомія, герніопластика, або баріатричних втручань, її можуть виконувати загальні хірурги за належної підготовки.

Математичне моделювання, яке провели німецькі дослідники, демонструє популяційний ефект такого підходу. За умов виконання сальпінгектомії під час усіх придатних абдомінальних операцій у жінок, які не планують вагітність, частоту раку яєчників можна знизити до 15%, водночас зменшуючи витрати системи охорони здоров'я.

Отже, опportunістична сальпінгектомія є прикладом зміщення фокусу з лікування на профілактику одного з найбільш летальних жіночих онкологічних захворювань. Активне залучення загальних хірургів, інформована згода пацієнток та інтеграція процедури в рутинну практику можуть суттєво знизити тягар раку яєчників і змінити його епідеміологічні особливості.

Джерело: <https://medicalxpress.com/news/2026-01-surgery-ovarian-cancers-surgeons.html>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

**Health-ua.com**  
Спеціалізований медичний портал



# Карцинома з клітин Меркеля

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

**Карцинома з клітин Меркеля (ККМ)** – це рідкісна первинна нейроендокринна карцинома шкіри. Вона виникає переважно у людей європеїдної раси старшого віку зі світлою шкірою та характеризується агресивною поведінкою з високою частотою рецидивування і схильністю до раннього метастазування. Незважаючи на останні досягнення в лікуванні ККМ, прогноз при цьому захворюванні залишається поганим.

Цей уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) розроблено на основі сучасних принципів доказової медицини для покращення результатів надання медичної допомоги особам, які хворіють на ККМ, створення єдиної комплексної, ефективної системи лікування і, за необхідності, паліативної та симптоматичної допомоги пацієнтам із ККМ. Заходи зі своєчасного виявлення цього захворювання й адекватної медичної допомоги сприяють суттєвому покращенню результатів лікування пацієнтів із ККМ, а також раціональному розподіленню й оптимізації витрат, пов'язаних з його проведенням. Основними завданнями під час розроблення УКПМД було забезпечення якості, ефективності та рівних можливостей доступу до медичної допомоги пацієнтів із ККМ, створення єдиних принципів щодо здійснення профілактики, діагностики, лікування пацієнтів, а також обґрунтування кадрового забезпечення і ресурсного оснащення закладів охорони здоров'я (ЗОЗ).

Ознайомитися з текстом клінічної настанови «Карцинома з клітин Меркеля», що ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, можна за посиланням: [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)

### I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

**Діагноз:** Карцинома з клітин Меркеля.

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

- C44 Інші злоякісні новоутворення шкіри.

**Протокол призначений для:** керівників ЗОЗ, лікарів загальної практики – сімейних лікарів, дерматовенерологів, онкологів, хірургів-онкологів, хірургів-дерматологів, офтальмологів, отоларингологів, патологоанатомів, лікарів-радіологів, лікарів із радіаційної онкології, хірургів; середнього медичного персоналу та інших медичних працівників, які беруть участь у наданні первинної та спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із ККМ.

#### Мета протоколу

Визначення і розроблення комплексу заходів із профілактики, раннього і своєчасного виявлення, діагностики, лікування; за необхідності, заходів симптоматичної та паліативної допомоги пацієнтам із ККМ; координація і стандартизація медичної допомоги на основі сучасних принципів доказової медицини.

#### Коротка епідеміологічна інформація

Захворюваність ККМ у світі складно розрахувати внаслідок її рідкості, географічної і демографічної варіабельності та відсутності великих епідеміологічних досліджень.

ККМ корелює з наявністю інфекції поліомавірусу клітин Меркеля (ПВКМ), впливом ультрафіолетового опромінення (УФВ) та/або імуносупресією (10% пацієнтів є реципієнтами трансплантатів органів, мають злоякісні захворювання крові або інфекцію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). У Європі та Північній Америці 80% випадків цього захворювання обумовлені інтеграцією ПВКМ у геном організму-хазяїна, а решта 20% спричинені вираженим ушкодженням шкіри, опосередкованим УФВ.

### II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Підставами, щоб запідозрити ККМ у класичних випадках, є характерні візуальні ознаки і дані анамнезу. Ключове завдання лікарів, які надають первинну та спеціалізовану медичну допомогу, – забезпечити швидке направлення пацієнтів із підозрою на ККМ до ЗОЗ для підтвердження або виключення діагнозу і надання спеціалізованої медичної допомоги.

Діагноз «Карцинома з клітин Меркеля» встановлюють у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями на основі результатів гістологічного дослідження видаленої пухлини. Розповсюдженість захворювання оцінюють за допомогою додаткових методів дослідження: біопсії сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ), ультразвукового дослідження (УЗД), магнітно-резонансної томографії (МРТ), комп'ютерної томографії (КТ), позитронно-емісійної томографії (ПЕТ/КТ), які дають змогу встановити стадію захворювання і призначити відповідне лікування.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі відіграють важливу роль в організації раннього виявлення ККМ, інформуванні населення щодо ККМ та заохоченні до участі у профілактичних обстеженнях, сприянні виконанню усіх рекомендацій спеціалістів під час протипухлинного лікування, забезпеченні належної паліативної допомоги.

### III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

#### Первинна медична допомога

##### Профілактика

**Положення протоколу.** Проведення профілактичних заходів щодо немеланомного раку шкіри, зокрема і ККМ, відіграє ключову роль у попередженні та ранньому виявленні захворювання.

Первинна профілактика включає попередження канцерогенної дії зовнішніх та внутрішніх факторів, дотримання здорового способу життя.

Вторинна профілактика передбачає раннє виявлення захворювання і направлення пацієнта до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, для призначення оптимального лікування.

**Обґрунтування.** ККМ найчастіше виникає у людей європеїдної раси (у чоловіків удвічі частіше ніж у жінок) старшого віку зі світлою шкірою та корелює з наявністю інфекції ПВКМ, впливом УФВ та/або імуносупресією.

Первинна профілактика спрямована на зменшення впливу факторів ризику, зокрема зменшення часу перебування під дією УФВ, уникнення засмаги, відмову від користування соляріями, носіння одягу з довгими рукавами, капелюхів із широкими крисами та сонцезахисних окулярів, регулярне використання сонцезахисних кремів широкого спектра (проти ультрафіолетових променів типу А та В (UVA/UVB)). Вторинна профілактика ґрунтується на двох методах: самообстеженні пацієнтів та оглядах медичних працівників.

##### Необхідні дії

##### Обов'язкові

- Інформувати пацієнтів щодо факторів ризику виникнення ККМ, пов'язаних зі способом життя і довкіллям, рекомендувати необхідність методів захисту від впливу УФВ і уникнення впливу факторів ризику.
- Інформувати пацієнтів, особливо з наявністю факторів ризику (імуносупресія, робота на відкритому повітрі) щодо необхідності самообстеження й огляду поверхні шкіри під час планових візитів.
- Направляти пацієнтів із підозрою на ККМ шкіри до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, для подальшого обстеження і верифікації діагнозу.

##### Діагностика

**Положення протоколу.** Діагностичні заходи спрямовані на раннє виявлення ККМ шкіри і направлення пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із новоутвореннями шкіри, для встановлення діагнозу та призначення спеціального протипухлинного лікування.

**Обґрунтування.** Запідозрити ККМ може лікар будь-якої спеціалізації, який у разі виявлення характерних новоутворень шкіри (див. розділ IV) повинен направити пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Диференційну діагностику ККМ проводять відповідно до інформації, наведеної у розділі IV.

Діагноз ККМ підтверджують або спростовують на підставі гістологічного дослідження біопсійного матеріалу пухлини.

##### Необхідні дії

##### Обов'язкові

- Зібрати скарги та анамнестичні дані пацієнта, визначити ймовірні фактори ризику виникнення ККМ.
- Фізикальне обстеження включає повний огляд шкірних покривів і пальпацію регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ).
- У разі підозри на ККМ пацієнта потрібно направити до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із новоутвореннями шкіри.

##### Лікування

**Положення протоколу.** Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів із ККМ здійснюють виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

**Обґрунтування.** Доведено, що виживаність пацієнтів із ККМ безпосередньо залежить від стадії, на якій було діагностовано захворювання. Зокрема, 5-річний показник загальної виживаності (ЗВ) в усіх пацієнтів із ККМ становить від 48 до 63%: 64% – у пацієнтів без метастазів (стадія I-II), 51% – у пацієнтів з ураженням регіонарних ЛВ (стадія III), 68% – у пацієнтів із невідомою первинною пухлиною і 17-29% – у пацієнтів із віддаленими метастазами (стадія IV).

##### Необхідні дії

##### Обов'язкові

- Направити пацієнтів із виявленим підозрілим утворенням на шкірі до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.
- **Не призначати** таким пацієнтам місцеву терапію на ділянку ураженої шкіри та фізіотерапевтичні процедури на ділянки регіонарних ЛВ у разі їхнього збільшення до верифікації діагнозу.
- Пацієнту, в якого прогресує захворювання після завершення спеціального протипухлинного лікування, надають симптоматичне лікування, адекватне знеболення, іншу паліативну медичну допомогу.
- Надавати для ознайомлення інформацію для пацієнта з ККМ (панель).

Панель

## Інформація для пацієнта з ККМ

ККМ – це рідкісна первинна нейроендокринна карцинома шкіри.

Фактори ризику виникнення ККМ шкіри:

- УФ-опромінення;
- похилий вік;
- інфікування ПВКМ;
- імуносупресія (трансплантація солідних органів в анамнезі, ВІЛ, злаякісні захворювання крові в анамнезі).

ККМ у класичних випадках проявляється як рожеве або червоно-фіолетове безболісне, тверде утворення куполоподібної форми або як червона бляшка, що швидко росте, розміром від 1 до 2 см. Зазвичай вона виникає у пацієнтів старшого віку на відкритих сонячному опроміненню ділянках тіла. За наявності зазначених симптомів необхідно негайно звернутися до лікаря.

**Діагноз ККМ** встановлюють виключно у закладах охорони здоров'я, де надається спеціалізована медична допомога, після біопсії пухлини шкіри та її патогістологічного дослідження. Залежно від параметрів пухлини можуть бути запропоновані додаткові обстеження (загальноклінічне обстеження, УЗД ЛВ, КТ внутрішніх органів або МРТ).

Спеціальне протипухлинне лікування включає насамперед хірургічне лікування, променеву терапію, медикаментозну терапію протипухлинними препаратами та їх поєднання.

На підставі даних обстеження визначають поширення пухлинного процесу і встановлюють стадію захворювання.

**План лікування пацієнтів із ККМ** складає мультидисциплінарний консиліум (МДК), в якому беруть участь фахівці різних спеціальностей (хірург-онколог, онколог, лікар із радіаційної онкології, лікар-патологоанатом, лікар-радіолог та ін.). Його здійснюють на підставі визначення стадії захворювання, віку, супутньої патології та загального стану пацієнта.

Основним підходом до лікування пацієнтів із локалізованою ККМ є широке висічення первинної пухлини шкіри з відступом від її краю 1-2 см і дослідженням ЛВ (БСЛВ), спрямованим на уточнення розповсюдженості захворювання. **У разі виявлення метастазів** у найближчих (регіонарних) ЛВ видаляють усі ЛВ ураженої ділянки (така операція називається «повна регіонарна лімфодисекція»).

У зв'язку з тим що пухлина чутлива до променевої терапії, цей вид лікування може бути запропонований додатково до хірургічного втручання, а у літніх пацієнтів, людей із важкою супутньою патологією і великим розповсюдженням захворювання – як самостійний метод лікування.

**Якщо пухлина розповсюджується у внутрішні органи**, кращим методом лікування є імунотерапія, яка активізує клітини власної імунної системи і змушує їх боротися з раком.

Якщо імунотерапія недоступна, може бути запропонована хіміотерапія (ХТ), але її ефективність поступається імунотерапії.

**Після закінчення лікування** пацієнтам із ККМ пропонують спостереження та надають рекомендації щодо необхідності планових оглядів у онколога; обсяг обстежень під час контрольних оглядів залежить від стадії захворювання та обсягу проведеної терапії.

Вчасне виявлення рецидиву і ранній початок лікування сприяють досягненню тривалої ремісії.

## Подальше спостереження

**Положення протоколу.** Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку в онколога, лікаря загальної практики – сімейного лікаря, який веде необхідну медичну документацію та сприяє тому, щоб пацієнт виконував рекомендації, зокрема план спостереження.

**Обґрунтування.** Доведено, що своєчасне виявлення рецидиву захворювання або іншої злаякісної пухлини збільшує ЗВ пацієнтів із ККМ та покращує якість їхнього життя.

## Необхідні дії

## Обов'язкові

- Забезпечити запис у формі № 025/о і контроль дотримання плану спостереження.
- Надавати пацієнтові, що отримав спеціальне протипухлинне лікування, або особі, яка доглядає за ним, інформацію щодо необхідності дотримання графіка проведення періодичних обстежень через високу небезпеку виникнення рецидиву або іншої пухлини.
- Пацієнтові після спеціального протипухлинного лікування під час спостереження надають симптоматичне лікування, направлене на усунення патологічних симптомів, пов'язаних з органами і системами, лікування інших захворювань і підтримку якості життя. За необхідності пацієнта направляють до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

## Бажані

- Навчати медичних працівників навичкам комунікації з особами, які хворіють на злаякісні новоутворення, під час курсів підвищення кваліфікації, розроблених на основі рекомендацій психологів.

## Спеціалізована медична допомога (неонкологічна)

## Діагностика

**Положення протоколу.** ККМ шкіри може запідозрити лікар будь-якої спеціальності на основі характерних зовнішніх ознак і клінічних проявів.

Пацієнти проходять обстеження за направленням лікаря загальної практики – сімейного лікаря або під час самозвернення.

Пацієнтів, у яких за результатами обстеження запідозрено ККМ шкіри, направляють до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, за місцем реєстрації або до іншого, за бажанням пацієнта, для подальшого обстеження і проведення спеціального лікування.

**Обґрунтування.** Клінічний діагноз ККМ шкіри встановлюють або спростовують на основі огляду та дерматоскопічного обстеження. Щоб його підтвердити, потрібне гістологічне дослідження біопсійного матеріалу пухлини.

## Необхідні дії

## Обов'язкові

- Збір скарг, анамнестичних даних, даних динаміки симптомів за останній період, ознак прогресування захворювання і симптомів можливої супутньої патології.
- Фізикальний огляд включає повний огляд шкіри з особливою увагою до будь-яких підозрілих утворень шкіри, сателітних утворень біля пухлини, транзитних метастазів, регіонарних ЛВ і можливих системних метастазів.
- Інструментальні дослідження: дерматоскопія (для диференційної діагностики).

## Бажані

- Консультація фахівців за необхідності.

## Лікування

**Положення протоколу.** Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів із ККМ шкіри здійснюють виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

**Обґрунтування.** Доведено, що своєчасне спеціальне лікування здебільшого сприяє одужанню пацієнтів із ККМ шкіри, досягненню ремісії, покращенню якості життя.

## Необхідні дії

## Обов'язкові

- У разі підозри на ККМ (виявлення під час дерматоскопії поліморфних судин та/або молочно-червоних ділянок) направити пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, за місцем реєстрації або іншого, за бажанням пацієнта, для подальшого обстеження і проведення спеціального лікування.
- **Не призначати** пацієнтам із підозрою на ККМ фізіотерапевтичних процедур та іншу місцеву терапію на ділянки ураження шкіри до верифікації процесу.
- У разі звернення пацієнта, який отримує спеціальне лікування, сприяти виконанню ним призначень онколога та інших спеціалістів, а також проводити огляд для виявлення ускладнень спеціального лікування.

## Спеціалізована онкологічна медична допомога

## Діагностика

**Положення протоколу.** Діагноз ККМ встановлюють у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями. Підтвердження діагнозу ККМ потребує патогістологічного дослідження тканини, отриманої шляхом інцизійної/ексцизійної біопсії. Оскільки гістоморфологія ККМ на зрізах, пофарбованих гематоксиліном та еозинном, є досить неспецифічною, встановлення діагнозу ККМ потребує виконання імуногістохімічного фарбування для виключення інших пухлин.

Перед початком лікування пацієнта слід обстежити, щоб оцінити протипоказання до спеціальної протипухлинної терапії.

**Обґрунтування.** Початкове оцінювання при ККМ має включати повний огляд шкіри з особливою увагою до будь-яких її підозрілих утворень, сателітних утворень біля пухлини, транзитних метастазів, регіонарних ЛВ і системних метастазів.

Обов'язковим є оцінювання поширеності захворювання у всіх пацієнтів: УЗД регіонарних ЛВ для пацієнтів із захворюванням I-II клінічної стадії та КТ органів грудної клітки, черевної порожнини і малого таза (голови/ший у разі первинних утворень у цій ділянці). Більша поширеність пов'язана з агресивністю захворювання – наявністю транзитних метастазів у шкіру та/або в ЛВ першого рівня в 26% випадків у разі першого виявлення пухлини, ураженні внутрішніх органів – у 8% випадків у разі першого виявлення пухлини.

БСЛВ показана для покращення прогностичного стадіювання, а саме для виключення прихованого ураження ЛВ, але точність БСЛВ є менш надійною в імуноскомпроментованих пацієнтів і тих, у кого пухлини локалізовані в ділянці голови, ший або по середній лінії тулуба і з незвичним характером дренажу ЛВ.

БСЛВ дає змогу виявити мікрометастази приблизно в одній третині пацієнтів із ККМ із клінічно негативними ЛВ, її рівень позитивності становить ~20% при ККМ стадії T1 і 40-50% – при ККМ стадії T2.

Якщо є можливість провести ПЕТ/КТ, це обстеження має перевагу над КТ-скануванням із контрастуванням; за клінічними показаннями слід виконувати МРТ сканування конкретних органів.

## Необхідні дії

## Обов'язкові

- Детальний збір скарг та анамнестичних даних, серед них і стосовно тривалості та симптомів захворювання, первинного чи рецидивного характеру пухлини; терапії, яку проводили з початку захворювання (особливо променевої терапії (ПТ)); перенесених хвороб, хірургічних втручань, попереднього протипухлинного лікування, насамперед щодо наявності імуносупресивних станів.
- Фізикальне обстеження включає огляд органів і систем організму, повний огляд шкірних покривів із пальпацією та оцінюванням розміру регіонарних ЛВ і проведення належного документування у формі № 025/о із вимірюванням найбільшого клінічного діаметра пухлини шкіри.
- Оцінювання загального функціонального стану пацієнта за допомогою індексу Карновського або шкалою ECOG (табл. 1).

Продовження на стор. 24.

# Карцинома з клітин Меркеля

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 22.

Таблиця 1. Оцінювання загального стану пацієнта за індексом Карновського або шкалою ECOG

Індекс Карновського	Активність, %	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	0
Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але стан ближчий до нормального	1
Нормальна активність із зусиллям	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	70	Понад 50% денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60		
Потребує значної допомоги та медичного обслуговування	50	Потребує перебування в ліжку понад 50% денного часу	3
Особа з інвалідністю, яка потребує спеціальної допомоги, зокрема медичної	40		
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але про смерть не йдеться	30	Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Тяжкий пацієнт. Необхідне активне лікування та госпіталізація	20		
Смерть	0		

Таблиця 2. TNM-класифікація ККМ (за Union for International Cancer Control (UICC) TNM 8, слід використовувати для стадіювання всіх пухлин з 1 січня 2018 р.)

Первинна пухлина (pT)	
TX	Первинна пухлина не може бути оцінена
T0	Немає ознак первинної пухлини
Tis	Пухлина <i>in situ</i>
T1	Максимальний клінічний діаметр пухлини ≤ 2 см (це клінічний розмір, але патогістологічний розмір, який зазвичай вимірюють під час макроскопічного дослідження, можна використовувати, якщо клінічні дані недоступні)
T2	Пухлина > 2 см до ≤ 5 см у максимальному розмірі (це клінічний розмір, але патогістологічний розмір, який зазвичай вимірюють під час макроскопічного дослідження, можна використовувати, якщо клінічні дані недоступні)
T3	Пухлина > 5 см у максимальному розмірі (це клінічний розмір, але патогістологічний розмір, який зазвичай вимірюють під час макроскопічного дослідження, можна використовувати, якщо клінічні дані недоступні)
T4	Пухлина, що розповсюджується в кістки, м'язи, фасцію чи хрящ
Регіонарні ЛВ (pN)	
pNX	Регіонарні ЛВ не можуть бути оцінені
pN0	Метастатичне ураження не виявлене
pN1	Метастази в регіонарних ЛВ
pN1a(sn)	Клінічно приховані метастази в регіонарні ЛВ, виявлені лише за допомогою біопсії СЛВ
pN1a	Клінічно приховані метастази регіонарних ЛВ після повної лімфодисекції
pN1b	Клінічно та/або радіологічно виявлені метастази в регіонарні ЛВ
pN2	Транзитні метастази (відокремлені від первинної пухлини; розташовані між первинною пухлиною та дренажним регіонарним лімфолектором або дистально від первинної пухлини) без метастазування в ЛВ
pN3	Транзитні метастази (відокремлені від первинної пухлини; розташовані між первинною пухлиною і дренажним регіонарним лімфолектором або дистально від первинної пухлини) з метастазуванням у ЛВ
Віддалені метастази (M)	
M0	Віддалених метастазів не виявлено під час клінічного та/або радіологічного дослідження
pM1	Віддалені метастази, підтверджені мікроскопічно
pM1a	Метастази у віддалені ділянки шкіри, віддалену підшкірну тканину або віддалений(і) лімфатичний(і) вузол(и), підтверджені мікроскопічно
pM1b	Метастази в легені, підтверджені мікроскопічно
pM1c	Метастази в інші віддалені органи, підтверджені мікроскопічно

Таблиця 3. Групування за стадією

Стадія	T	N	M
Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія IIA	T2-3	N0	M0
Стадія IIB	T4	N0	M0
Стадія IIIA	T1-4	N1a(sn) або N1a	M0
	T0	N1b	M0
Стадія IIIB	T1-4	N1b-3	M0
Стадія IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

Підкатегорія pN1b залежить від клінічної інформації, яка може бути недоступна патологоанатомові. Тоді слід вибрати категорію (pN1).

• Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (білок, креатинін, сечовина, білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, глюкоза), коагулограма.

- Інструментальні обстеження:
  - дерматоскопія новоутворень шкіри – за необхідності (для диференційної діагностики);
  - виконання біопсії рекомендовано за будь-якого підозрілого ураження. Залежно від локалізації та розміру пухлини може бути виконана інцизійна, панч- або ексцизійна біопсія пухлини шкіри з подальшим патогістологічним та імуногістохімічним дослідженням матеріалу (див. розділ IV). До виконання біопсії рекомендовано зробити фотодокументування пухлини (клінічне і, якщо можливо, дерматоскопічне);
  - УЗД регіонарних ЛВ за підозри на метастазування;
  - КТ органів грудної клітки, черевної порожнини і таза з контрастуванням (голови/ший у разі первинних утворень у цій ділянці);
  - МРТ головного мозку з внутрішньовенним (в/в) контрастуванням (за показаннями);
  - остеосцинтиграфія (за підозри на метастази в кістки);
  - ехокардіографія, електрокардіографія – за необхідності.
- Консультації інших фахівців за необхідності.
- За результатами обстежень провести стадіювання процесу відповідно до інформації, наведеної у таблицях 2 і 3.

• Патогістологічне дослідження ККМ має включати фарбування гематоксиліном та еозином із наданням звіту відповідно до інформації, наведеної у розділі IV; тестування за специфічною імуногістохімічною панеллю (СК20 (мембранний та/або парануклеарний точкоподібний), СК8, СК18 і СК19).

• Імуногістохімічне дослідження матеріалу біопсії (за необхідності) для диференційної діагностики.

### Бажані

- За можливості – ПЕТ/КТ, що більш чутлива за підозри на метастазування у внутрішні органи.

### Лікування

**Положення протоколу.** Призначення лікування пацієнтів із ККМ здійснюють на підставі визначення стадії захворювання, локалізації пухлини, віку, наявності супутньої патології та загального стану пацієнта. План лікування пацієнтів із ККМ складає МДК фахівців, до якого входить онколог, хірург-онколог, лікар із радіаційної онкології, патологоанатом, лікар-радіолог.

Пацієнти з ККМ потребують госпіталізації для проведення спеціального протипухлинного лікування за відсутності протипоказань, а також проведення деяких інвазивних діагностичних процедур.

**Обґрунтування.** ККМ належить до рідкісних пухлин шкіри і потребує лікування в ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, за наявності МДК і достатнього рівня експертизи у діагностиці та лікуванні подібних захворювань.

Доведено, що основним методом лікуванням при ККМ шкіри є хірургічний. Але спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів може включати у різному поєднанні хірургічне лікування і лікування терапевтичного профілю – системну терапію у складі таргетної терапії, імунотерапії, ХТ, паліативної, а також ПТ.

У разі локалізованої ККМ поєднання хірургічного втручання та ад'ювантної ПТ асоціюється з покращенням за показником ЗВ, а також виживаності без локорегіонарних і місцевих ознак захворювання. Отже, додавання ПТ забезпечує місцевий контроль локалізованого захворювання; проте потрібно зважати, що виживаність у пацієнтів із більш поширеним захворюванням залежить від наявності субклінічних віддалених метастазів.

Оскільки ККМ є радіочутливою пухлиною, ПТ як самостійний метод лікування – альтернатива хірургічному втручанню, коли резекція неможлива через поширеність захворювання (захворювання є технічно неоперабельним), наявні важкі супутні захворювання, або в осіб, що відмовляються від хірургічного втручання.

Оскільки ККМ спостерігають переважно у пацієнтів похилого віку, важливе використання гериатричних оціночних шкал і оцінок супутніх захворювань для ухвалення рішення щодо досягнення контролю захворювання і забезпечення прийнятної якості життя. Для пацієнтів, які не є кандидатами для хірургічного втручання, може бути застосована лише ПТ.

У разі позитивних результатів БСЛВ, клінічно позитивних ЛВ або екстракапсулярного поширення пухлини в сторожові ЛВ (СЛВ) рекомендовано виконання повної лімфодисекції (ПЛД) разом із післяопераційною ПТ, що призводить до зниження частоти місцевих і регіонарних рецидивів.

### Необхідні дії

#### Обов'язкові

- Вибір протипухлинного лікування пацієнтів із ККМ шкіри здійснюють залежно від групи ризику, стадії захворювання, локалізації пухлини, віку, загального стану пацієнта, наявності супутньої патології (див. розділ IV)
- Ознайомити пацієнтів із ККМ перед початком терапії з можливими варіантами лікування, обґрунтуванням їх застосування і очікуваними ризиками та підписати Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування і на проведення операції та знеболення (форма № 003-6/о).

- БСЛВ рекомендована для усіх пацієнтів, придатних для радикальної терапії з клінічно негативними ЛВ.
- Основним підходом до лікування пацієнтів із локалізованою ККМ ранніх стадій (I, II) є широке висічення (ШВ) первинної пухлини з подальшою ПТ ділянки ложа пухлини і втручанням в зоні регіонарного лімфоколектора.
- Моніторинг стану пацієнта, виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматичного лікування супутньої патології проводити відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, затверджених МОЗ.
- Інформувати пацієнта, який переніс спеціальне лікування, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень відповідно до плану спостереження, а також надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування і фізичних навантажень.

#### Подальше спостереження

**Положення протоколу.** У зв'язку з ризиком прогресії захворювання як у вигляді місцевого рецидиву, так і метастазів у ЛВ та/або внутрішні органи та появою іншої самостійної пухлини шкіри пацієнти з ККМ підлягають спостереженню з плановими оглядами у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, в якому вони отримували лікування, або у будь-якому іншому за вибором пацієнта.

**Обґрунтування.** Проведення оглядів і обстежень відповідно до погодженого плану спостереження сприяє ранньому виявленню місцевого рецидиву пухлини, метастазів у регіонарні ЛВ і внутрішні органи та/або іншої пухлини.

Оскільки ризик рецидиву вищий протягом перших 2-3 років після початкового лікування (метастази у ЛВ у 40-50% пацієнтів і віддалені метастази у 33% пацієнтів), у цей період потрібне більш інтенсивне спостереження.

Рано виявлений локорегіонарний рецидив можна видалити за допомогою хірургічного втручання. Проте неоперабельний/метастатичний рецидив потрібно лікувати як метастатичне захворювання.

Оскільки пацієнти з ККМ мають підвищений ризик розвитку інших онкологічних захворювань шкіри, важливо їх навчати самостійно оглядати усю поверхню тіла.

#### Необхідні дії

##### Обов'язкові

- Забезпечення ведення форми № 030-6/о з відображенням у ній результатів проведених обстежень.
- Надання пацієнту, що переніс спеціальне лікування, інформації стосовно необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, а також рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.
- Огляд пацієнтів, яким було проведено радикальне лікування:
  - перші три роки – кожні 3-6 місяців;
  - на четвертий-п'ятий рік – раз на 6 місяців;
  - після п'яти років – раз на рік пожиттєво.
- Загальний медичний огляд має включати:
  - повний огляд шкіри усього тіла і оцінювання ЛВ з особливою увагою стосовно місця післяопераційного рубця, що включає ділянку локалізації первинної пухлини, транзитних метастазів і басейн регіонарних ЛВ;
  - перші три роки діагностичну КТ органів грудної клітки/черевної порожнини/малого таза (і голови/ший для пацієнтів із первинними пухлинами в цих ділянках) проводити кожні 6-12 місяців із використанням УЗД для оцінювання місцевих ЛВ;
  - після трьох років візуалізаційні обстеження виконувати за клінічними показаннями;
  - навчання пацієнта з ККМ навичкам самоспостереження (візуальний огляд і пальпація післяопераційного рубця, самостійний огляд усієї поверхні шкіри).

## IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

### Діагностика

#### Фактори ризику виникнення ККМ

- УФ-опромінення;
- похилий вік;
- інфікування ПВКМ;
- імуносупресія (трансплантація солідних органів в анамнезі, ВІЛ, злоякісні захворювання крові в анамнезі).

#### Зовнішні ознаки, за якими може бути запідозрена ККМ

ККМ у класичних випадках проявляється як рожеве або червоно-фіолетове безболісне, тверде утворення куполоподібної форми або як червона бляшка, що швидко росте, розміром від 1 до 2 см.

Зазвичай вона виникає у пацієнтів старшого віку на відкритих сонячному опроміненню ділянках тіла. Місцями переважної локалізації ККМ є голова та шия (45%), верхні (24%) та нижні кінцівки (10%), тулуб або інші ділянки (< 10%), хоча в 11% випадків немає первинного утворення, яке можна було б ідентифікувати. Виразкування новоутворення може з'явитися на пізніших стадіях розвитку ККМ.

ККМ швидко збільшується в розмірах, утворює транзитні метастази в шкіру та/або в ЛВ першого рівня і пізніше в ЛВ вищих рівнів та у віддалені органи, такі як кістки, печінка і головний мозок.

На ранніх стадіях диференційну діагностику ККМ проводять із пухлинами з придатків шкіри, первинною В-клітинною шкірною лімфомою, піогенною гранульою та запальними захворюваннями.

#### Фізикальний огляд пацієнтів із ККМ

- Фізикальний огляд пацієнтів має включати:
  - огляд усієї поверхні шкіри;
  - пальпацію регіонарних ЛВ;

- оцінювання загального стану пацієнта за індексом Карновського або шкалою ECOG (табл. 1).

#### Диференційна діагностика

Виявлення поліморфних судин та/або молочно-червоних ділянок за допомогою дерматоскопії підвищує точність диференційної діагностики, особливо у пацієнтів із множинними утвореннями на шкірі.

Диференційну діагностику ККМ проводять із плоско- або базальноклітинною карциномою, амеланотичною меланомою, пухлинами придатків шкіри, первинною В-клітинною шкірною лімфомою або доброякісними ураженнями шкіри (піогенна гранульома та запальні захворювання).

#### Біопсія ККМ

Рекомендовано виконання біопсії у разі будь-якого підозрілого ураження. Перш ніж виконувати біопсію та хірургічне втручання, необхідно належно задокументувати пухлину шкіри у формі № 025/о пацієнта з вимірюванням найбільшого клінічного розміру.

Залежно від локалізації та розміру пухлини може бути виконана інцизійна (часткове видалення пухлини скальпелем), панч- (часткове видалення пухлини панч-ручкою) або ексцизійна біопсія (повне видалення пухлини хірургічним шляхом і з прилеглою підшкірно-жировою клітковиною з відступом від краю пухлини 2-3 мм).

Клінічна інформація під час направлення біопсійного матеріалу на патогістологічне дослідження має включати:

- вік пацієнта;
- стать;
- клінічний найбільший розмір пухлини;
- анатомічну локалізацію;
- вид біопсії;
- попереднє лікування (зокрема ПТ);
- доцільно вказувати додаткові клінічні дані, такі як імуносупресія.

**Звіт за результатами гістологічного дослідження** після ексцизійної біопсії має включати таку інформацію:

- розмір пухлини;
- наявність ураження інших структур, таких як фасції, м'язи, хрящі чи кістки; хірургічні відступи;
- глибина проникнення пухлини;
- наявність інвазії в лімфатичні судини;
- внутрішньопухлинна інфільтрація лімфоцитів;
- імуногістохімічний профіль;
- статус за наявністю інфекції ПВКМ;
- швидкість мітозу.

**Патогістологічне дослідження ККМ** має включати фарбування гематоксином та еозином із тестуванням за специфічною імуногістохімічною панеллю (СК20 (мембранний та/або парануклеарний точкоподібний), СК8, СК18 і СК19).

#### Додаткові дослідження

- УЗД регіонарних ЛВ;
- КТ органів грудної клітки, черевної порожнини та таза з контрастуванням (і голови/ший у разі первинних утворень у цих ділянках);
- за наявності додаткових симптомів – МРТ;
- за підозри на метастази в кістки – остеосцинтиграфія.

**Синаптичний звіт, що може бути використаний для патогістологічного дослідження операційного матеріалу:**

- тип втручання: ексцизія, реексцизія, лімфаденектомія (сторожові/регіонарні ЛВ) тощо;
- первинна пухлина шкіри:
  - найбільший розмір пухлини в см (+ додатковий розмір \_\_ × \_\_ см),
  - мітотичний індекс,
  - розповсюдження пухлини: не ідентифікується, розповсюдження у кістку, хрящ, м'яз, фасцію тощо,
  - товщина пухлини в мм (вимірюється від зернистого шару прилеглої нормальної епідермісу до найглибшого пухлинного комплексу),
  - лімфоваскулярна інвазія: нема/наявна/оцінити неможливо (вказати причину),
  - периневральна інвазія: нема/наявна/оцінити неможливо (вказати причину),
  - пухлинно-інфільтруючі лімфоцити: не ідентифікуються/наявні nonbrisk/наявні brisk,
  - тип росту пухлини: нодулярний/інфільтративний,
  - периферичні краї резекції: наявні/нема ознак пухлинного росту/оцінити неможливо (вказати причину),
  - глибокий край резекції: наявні/нема ознак пухлинного росту/оцінити неможливо (вказати причину),
  - повна ексцизія: мінімальний латеральний край в мм, мінімальний глибокий край у мм;
- регіонарні лімфатичні вузли:
  - кількість досліджених ЛВ (сторожових/несторожових),
  - кількість уражених ЛВ,
  - розмір найбільшого метастатичного депозиту в ЛВ у мм,
  - екстранодальне розповсюдження: не ідентифіковане/наявне/не може бути визначене.

#### Лікування

План лікування пацієнтів із ККМ складає МДК і здійснює на підставі визначення стадії захворювання, віку, супутньої патології та загального стану пацієнта.

**Лікування пацієнтів із локальним/локорегіонарним пухлинним ураженням.** Загальний алгоритм лікування для пацієнтів із ККМ із локальним/локорегіонарним пухлинним ураженням представлено на рис. 1.

Продовження на стор. 26.

# Карцинома з клітин Меркеля

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 22.

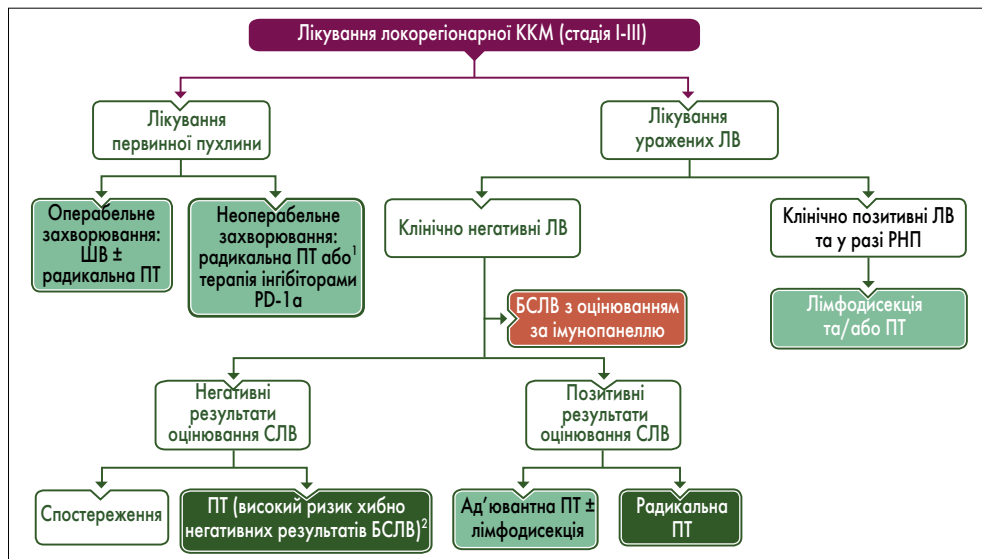


Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнтів із локалізованою ККМ (стадія I-III)

<sup>1</sup>У пацієнтів із захворюванням N0, які підходять для імунотерапії, під час заважування методу лікування перевагу має анти-PD-1-терапія, і таким пацієнтам потрібно виконувати повторне оцінювання для визначення відповіді на лікування та придатності для проведення хірургічного втручання; <sup>2</sup>хибно негативні результати БСЛВ можуть фіксуватися у пацієнтів із вираженою імуносупресією, які мають анатомічні порушення, із незвичайним характером дренажування у ЛВ та наявністю численних басейнів СЛВ при ККМ у ділянці голови, шиї або по середній лінії тулуба. Скорочення: РНП – рак із невідомою первинною пухлиною.

Основним підходом до лікування пацієнтів із локалізованою ККМ є ШВ із подальшою ПТ ділянки ложа пухлини і втручання в зоні регіонарних лімфоколекторів.

### Лікування місцевого/локалізованого захворювання (стадія I-III):

- після ексцизійної біопсії ШВ із відступом 1-2 см вважається нормою; якщо такий відступ не можна забезпечити з технічних причин, залишається вужчий відступ (0,5-1,0 см) із проведенням ад'ювантної ПТ;
- замість ШВ в окремих випадках можна розглянути можливість виконання хірургічного втручання за методикою Mohs – хірургічного видалення з мікрографічним контролем (3D) периферичного і глибокого країв резекції з наступними покрововими додатковими резекціями у разі виявлення будь-яких залишків пухлини в краях резекції;
- якщо хірургічне втручання неможливе через поширеність захворювання (захворювання є технічно неоперабельним) або через наявність значущих (супутніх) захворювань, радикальна ПТ в ділянці первинної пухлини є альтернативним підходом для цієї групи пацієнтів;
- ад'ювантна ПТ у дозі 50-60 Гр в ділянці ложа пухлини рекомендована для пухлин діаметром  $\geq 1$  см та/або з несприятливими прогностичними характеристиками;
- якщо ШВ не є можливим, проводять радикальну ПТ в ділянці первинної пухлини.

Для усунення хірургічного дефекту після хірургічного видалення пухлини може потребувати виконання реконструктивної процедури (наприклад, закриття за допомогою місцевих тканин або вільного шкірного клаптя).

Хірургічне лікування пухлин, які потребують обширних резекцій, мають виконувати хірурги, хірурги-онкологи, хірурги-дерматологи, пластичні хірурги із достатнім експертним досвідом у виконанні реконструктивних процедур.

### Лікування ККМ ранніх стадій (стадія I-II, захворювання T1-4, N0, M0):

- БСЛВ слід виконувати одночасно з місцевим хірургічним втручанням на первинній пухлині ККМ з особливою увагою до характеру дренажування;
- у пацієнтів із негативними результатами БСЛВ здійснення спостереження є варіантом ведення пацієнта, але у разі наявності ризику отримання хибно негативних результатів БСЛВ або якщо БСЛВ не виконували, може бути розглянута доцільність виконання ад'ювантної ПТ в ділянці первинної пухлини і басейну ЛВ.

### Лікування локалізованої ККМ (стадія III; захворювання T1-4, N1-3, M0):

- після отримання позитивних результатів БСЛВ рекомендовано призначення ад'ювантної ПТ самостійно або у комбінації з ПЛД;
- у разі клінічно позитивних ЛВ, ураження численних СЛВ або екстракапсулярного поширення пухлини в СЛВ рекомендовано виконання ПЛД разом із післяопераційною ПТ (або радикальної ПТ у пацієнтів із неоперабельним захворюванням);
- ад'ювантна ХТ не рекомендована;
- у пацієнтів із дуже низьким ризиком локалізованих рецидивів клінічне спостереження може бути альтернативою, але таке рішення слід ухвалювати лише у спеціалізованих центрах опромінення метастазів, якщо системна імунотерапія протипоказана або якщо захворювання є рефрактерним до такої терапії.

У пацієнтів із протипоказаннями або після неспішності імунотерапії паліативна ПТ та/або ХТ можуть бути варіантами лікування.

### Особливості виконання ПЛД залежно від зони ураження:

- за наявності макростазів у паховій ділянці та за відсутності ознак ураження здухвинних ЛВ на КТ або ПЕТ/КТ (за можливості) достатньо виконати пахову лімфодисекцію; якщо на КТ або ПЕТ/КТ є ознаки ураження здухвинних ЛВ, необхідно виконати пахово-здухвинну лімфодисекцію;
- у разі ураження аксиллярних ЛВ виконують аксиллярну лімфодисекцію із включенням I-III рівнів ЛВ;
- у разі ураження шийних ЛВ рекомендовано виконання модифікованої радикальної лімфодисекції; паротидектомію слід проводити лише за наявності ознак ураження приушної слинної залози.

### Лікування пацієнтів із неоперабельною/метастатичною ККМ (III неоперабельна /IV стадії):

- у разі олігометастатичного прогресування захворювання у пацієнтів із задовільним загальним станом здоров'я можна розглянути хірургічне видалення або стереотаксичне

опромінення операбельних локалізованих рецидивів або єдиного віддаленого метастазу, як перший крок розглядають системну імунотерапію;

- імунотерапевтичні засоби рекомендовано як терапію першої і другої лінії, якщо немає протипоказань;
- у разі неоперабельного/дисемінованого захворювання терапію першої лінії анти-PD-L1 антитілом пропонують як більш ефективне і безпечне лікування, ніж ХТ;
- у пацієнтів похилого віку з неоперабельним/метастатичним захворюванням інгібітори імунних контрольних точок (ІКТ) є лікарськими засобами вибору для системної терапії;
- пацієнтам із протипоказаннями або після неспішності імунотерапії призначають паліативну ПТ та/або ХТ;
- для ухвалення рішень щодо пацієнтів похилого віку важливе використання геріатричних оціночних шкал і оцінок супутніх захворювань.

У пацієнтів, які не підходять для хірургічного втручання, може бути розглянута можливість використання лише ПТ.

У пацієнтів похилого віку з неоперабельним/метастатичним захворюванням ІКТ є лікарськими засобами вибору для системної терапії.

Загальний алгоритм для ведення неоперабельної III та IV стадій представлено на рис. 2.

### Подальше спостереження

Пацієнти з ККМ після закінчення лікування мають отримати:

- рекомендації щодо самостійних оглядів шкіри, післяопераційного рубця і регіонарних ЛВ;
- інформацію щодо необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпечкою виникнення рецидиву або іншої пухлини.

Радіологічне обстеження (КТ органів грудної клітки/черевної порожнини/малого таза (і голови/шиї для пацієнтів із первинними пухлинами в цих ділянках) або ПЕТ/КТ кожні 6-12 місяців протягом перших трьох років із використанням ультразвукового обстеження для оцінювання місцевих ЛВ. Подальше спостереження в усіх пацієнтів має включати регулярні клінічні огляди, зокрема усіх шкірних покривів, огляд і пальпацію ділянки виконаної резекції, шляхів транзиту і регіонарних ЛВ.

На першому році спостереження планові огляди та відповідні обстеження проводять раз на три місяці, на другому-третьому році – раз на шість місяців, на четвертому-п'ятому році – раз на рік пожиттєво. Фізикальний огляд включає: оцінювання скарг і симптомів пацієнта, огляд і пальпацію післяопераційного рубця/рубців, пальпацію периферичних ЛВ, загальний клінічний та дерматоскопічний огляд шкіри.

Протягом перших трьох років спостереження пацієнтам призначають УЗД периферичних ЛВ, КТ органів грудної клітки, черевної порожнини і таза з в/в контрастом або за можливості проведення та ПЕТ/КТ під час кожного планового візиту до онколога.

## V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього УКПМД засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. Під час розроблення і застосування внутрішніх документів ЗОЗ (клінічний маршрут пацієнта – КМП) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, включених до КМП, і відповідність призначення лікарських засобів до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України – за електронною адресою: <http://www.drz.com.ua>.

### Первинна медична допомога

**Кадрові ресурси:** лікарі загальної практики – сімейні лікарі, медичні сестри.

### Спеціалізована медична допомога

**Кадрові ресурси:** дерматолог, онколог, хірург-онколог, лікар-радіолог, лікар-анестезіолог, лікар-лаборант, лікар-патологоанатом; лікар із радіаційної онкології, лікар із функціональної діагностики, лікар з ультразвуковою діагностикою; середній медичний персонал та інші фахівці, які надають медичну допомогу пацієнтам із ККМ.

### Лікарські засоби (послідовність не визначає порядку призначення):

- антинеопластичні лікарські засоби для проведення ХТ;
- протипухлинні лікарські засоби для проведення імунотерапії – пембролізумаб.

Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України  
02 квітня 2026 р. № 43

Дата перегляду протоколу: 2031 р.

Текст подано скорочено, адаптовано і уніфіковано відповідно до стандартів

Тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст за посиланням:

[https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2026/04/dn\\_437\\_02042026\\_dod.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2026/04/dn_437_02042026_dod.pdf)

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та Реєстру медико-технологічних документів ([https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/)).

# 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!



# КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»

РЕЙТИНГ ★★★★★



ЗАМОВИТИ КНИГУ  
[HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK](http://HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK)

