



Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



№ 4 (83) 2023 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

**Кардіоонкологічний
синдром**

Читайте на сторінці **5**



Доктор медичних наук,
професор
Ірина Крячок

**Сучасні підходи
до діагностики
та лікування хронічної
лімфоцитарної лейкемії**

Читайте на сторінці **34**



Кандидат медичних наук
Юрій Кондрацький

**Внутрішньостравохідні стенти
та їх роль у лікуванні
захворювань стравоходу**

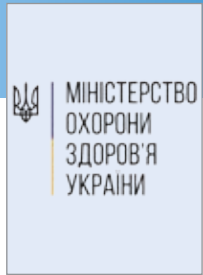
Читайте на сторінці **31**



Рекомендації

**Клінічні рекомендації
щодо лікування дорослих
онкологічних пацієнтів
із тривогою та депресією**

Читайте на сторінці **22**



**Стандарт
медичної допомоги**

**Саркоми м'яких тканин
кінцівок та тулуба**

Читайте на сторінці **40**

КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД

MSD
MSD Oncology

КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01, наказ МОЗ України № 43 від 11.01.2022 р. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування.

КІТРУДА®. Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл концентрату містить 100 мг пембролізумабу). **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумабу) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування: імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіпофізит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2% пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Ембріофетальна токсичність: препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Проконсультуйте жінку щодо потенційного ризику для плода. Проконсультуйте жінку репродуктивного віку щодо використання високоєфективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози застосування у період вагітності або годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Діти. Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з cHL, PMBCL, MCC, пухлинно з MSH-N та раком з TMB-H. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. РП: UA/116209/01/01 Наказ МОЗ №43 від 11.01.2022. Термін дії РП:з 01.08.2017 по 01.08.2022. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я та пацієнтів, яким лікар призначив препарат компанії MSD Кітруда®. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою.

Для повідомлення про небезпечні явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@msd.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@msd.com. Ця інформація надає компанія MSD в якості професійної підтримки фахівцям сфери охорони здоров'я. Матеріал затверджений: лютий 2022. Матеріал дієвий до: лютий 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені. Може розповсюджуватися у необмеженій кількості копій, ТОВ «МСД Україна». Адреса: вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. www.msd.ua UA-KEY00261

MSD

МОЖЛИВІСТЬ ПЕРЕОСМИСЛИТИ

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

Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію¹

На **42%** зниження ризику інвазивного рецидиву або смерті у порівнянні з плацебо
BP=0,58; (99,5% ДІ: 0,41-0,82; P<0,001)³

На **32%** зниження ризику смерті у порівнянні з плацебо
Статистично значуще покращення загальної виживаності
BP=0,68; (98,5% ДІ: 0,47-0,97; P=0,009)⁴

BP – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал. * У пацієнтів із раннім HER2-негативним раком грудної залози з гермінальними мутаціями генів BRCA.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA), затверджена Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ України № 937 від 23.05.2023. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025; 2. МОЗ України. Департамент фармацевтичної діяльності. Державний експертний центр МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>. Останнє звернення 02.06.2023 року; 3. Tutt ANJ et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021; 384(25):2394-2405; 4. Tutt ANJ et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. Oral Presentation. Presented at the 2022 ESMO Virtual Plenary Session, 16-18 March 2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). Склад: діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарibu. **Фармакотерапевтична група:** антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X46. **Фармакологічні властивості.** Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі (АДФ-рибоза)- полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії. **Показання.** **Рак яєчників.** Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією генів BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. **Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для:** підтримуючого лікування дорослих пацієток із поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією генів BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. **Рак молочної залози.** Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію; засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення їм попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Рак передміхурової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та мутаціями генів BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Побічні реакції Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10%), були нудота, втома, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, кашель, дисгевзія, задишка, нейтропенія, запаморочення, диспепсія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених препаратів при їх використанні як монотерапії. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з мієлосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальнішої інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. Упаковка. По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блистері; по 7 блистерів в картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. **Ця інформація для лікарів.** Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 ([запросити відповідального за фармаконагляд](https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html)) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України № 937 від 23.05.2023. ЛІНПАРЗА — торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2023.

Спадковий рак грудної залози з погляду онкохірургів і патоморфологів

У рамках першої секції конференції «Рак грудної залози. Майбутнє сьогодні» було висвітлено сучасні аспекти персоналізованого ведення пацієнок із раком грудної залози (РГЗ). Ключові теми секції включали сучасні підходи до патоморфологічної й молекулярно-генетичної діагностики, хірургічної тактики лікування РГЗ та лімфодисекції. Модератором секції став завідувач хірургічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», кандидат медичних наук Микола Федорович Анікусько.



Реконструктивно-пластичний хірург, онкохірург, мамолог Центру сучасної реконструктивної мамології Буковинського клінічного онкологічного центру (м. Чернівці) Дмитро Сергійович Бухтеєв розпочав секцію і докладно розповів про лімфодисекцію при РГЗ:

— Відповідно до сучасних рекомендацій, при веденні пацієнок з РГЗ необхідне обов'язкове хірургічне стадіювання аксиллярних лімфатичних вузлів (ЛВ). Зараз використовують такі варіанти стадіювання, як біопсія сторожового ЛВ (SLNB) та аксиллярна дисекція (ALND), які відрізняються своїми підходами. Перший варіант передбачає видалення перших (сторожових) ЛВ, які приймають лімфу від грудної залози. Своєю чергою, ALND — метод лімфодисекції, який включає видалення всіх ЛВ із жировою клітковиною. Саме ALND визначається як найбільш агресивний метод лімфодисекції, що в багатьох випадках супроводжується розвитком низки ускладнень, включно з ризиком інфікування, порушення функції кінцівки, втратою чутливості, хронічним больовим синдромом, лімфедемою, психоемоційними порушеннями та в результаті — інвалідизацією пацієнтів.

Вищезазначені ускладнення прямо пов'язані з лімфодинамікою грудної залози. Так, 75% лімфи з грудної залози відтікає саме в латеральному напрямку до аксиллярних ЛВ, тоді як решта (25%) — так звані екстрааксиллярні шляхи. Особливості лімфодинаміки грудної залози мають дуже важливе клінічне значення, оскільки така пропорція лімфовідтоку може змінюватися залежно від супутніх факторів (наприклад, попереднє оперативне втручання на грудній залозі, пухлинний блок аксиллярних ЛВ). Враховуючи ускладнення після ALND, наразі пріоритетним варіантом лімфодисекції при лікуванні РГЗ вважається саме SLNB за відсутності показань до проведення ALND. Відповідно до сучасних рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2023), дисекцію ЛВ третього рівня рекомендовано виконувати лише при ураженні ЛВ другого або третього рівнів.

Визначення відповіді на неoad'ювантну хіміотерапію (НАХТ) є важливим прогностичним чинником у лікуванні пацієнок із РГЗ. Найбільш бажаною метою терапії є повне патоморфологічне регресування пухлини, що вимагає адекватної візуалізації місця первинної пухлини перед початком лікування. Для цього використовується маркування пухлини і ЛВ, що забезпечує покращення якості контролю пухлини після НАХТ та адекватного хірургічного лікування. Зараз доступна значна кількість різноманітних міток для маркування пухлин грудної залози. Мітки різної форми і складу підбирають з урахуванням індивідуальних характеристик пацієнта та пухлини. Маркування пухлини та ЛВ можна проводити під контролем ультразвукового дослідження, мамографії тощо.

Загальновідомо, що значна частка пацієнок з РГЗ, особливо тричі негативним РГЗ (ТНРГЗ), отримують НАХТ. При цьому важливим моментом є показання до проведення терапії. Відповідно до рекомендацій NCCN (2023), кандидатами для проведення НАХТ є пацієнтки з:

- первинно неоперабельними формами РГЗ;
- інфільтративно-набряковою формою РГЗ;

- ураженням ЛВ N2, N3 і T4;
- HER2-позитивними імуногістохімічними підтипами та ТНРГЗ.

Не призначають НАХТ пацієнткам із поширеним захворюванням *in situ*, коли ступінь інвазивної карциноми чітко не визначений; погано окресленими межами пухлини та пацієнткам, пухлини яких не пальпуються або не піддаються клінічній оцінці.

При веденні пацієнок з РГЗ також важливо виконувати біопсію сторожових ЛВ. Відомі певні особливості проведення цієї процедури у пацієнок з РГЗ після НАХТ. Так, обстежити ≥ 3 ЛВ для виконання біопсії сторожового ЛВ вдавалося лише у 34% пацієнок з РГЗ. Це прямо асоціюється зі змінами в лімфатичній системі та ЛВ при проходженні пацієнткою курсу хіміотерапії (ХТ). Відповідно до даних сучасних досліджень, рекомендоване проведення подвійного контрастування з метою покращення виявлення ЛВ (G. Montagna, 2023). Загальноприйнятим стандартом є біопсія ЛВ з використанням радіоколідів, мічених технієм-99m, проте ця методика не є широкодоступною у деяких країнах, в тому числі в Україні. Як альтернативні варіанти для біопсії ЛВ застосовують розчин індоціаніну зеленого, розчин-патент V або їх комбінацію.



Наступним презентував доповідь «Патоморфологічна і молекулярно-генетична діагностика РГЗ очима лікаря-патолога і генетика» кандидат медичних наук, завідувач науково-дослідного відділення цитопатології та патологічної анатомії ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) Михайло Станіславович Кротевиц:

— Відповідно до наказу МОЗ № 1877 від 06.09.2021 р. щодо Регламентованого порядку проведення патогістологічного дослідження біопсійного і операційного матеріалу, належне маркування зразків є обов'язковим і має включати такі дані: ідентифікатор пацієнта, дослідження, які необхідно провести, виконану процедуру, локалізацію зразка, дату й час процедури або взяття зразків і клінічний анамнез. Важливо зазначити, що жоден наказ, договір і протокол не зможуть забезпечити правильне маркування зразків, крім зобов'язань спеціалістів, що виконують це дослідження. Тому критично важливою для отримання якісного результату є комунікація між фахівцями.

Найпоширенішим джерелом усіх помилок є преаналітичний етап дослідження. На цьому етапі критично важливим є час теплової ішемії (30 хв), час холодової ішемії (≤ 1 год) та фіксація зразків. Саме в рамках цих трьох етапів допускається найбільша кількість помилок (60-70%). Так, фіксацію матеріалу слід здійснювати спеціальним 10% нейтральним забуференим формаліном у співвідношенні 1:10. Час фіксації має становити 8-48 год, тоді як використання звичайного формаліну робить зразки непридатними до подальшого дослідження методом секвенування наступного покоління (next generation sequencing, NGS), призводячи до фрагментації та перехресного зв'язування, низької якості і молекулярної маси ланцюгів ДНК. Артефактні зміни як результат формалін-індукованого дезамінування

ДНК і РНК можуть бути помилково інтерпретовані як клінічно значущі мутації (F. Cappello, 2022). Окрім того, помилки можуть бути пов'язані з відсутністю системи контролю і документування цих процедур. Отже, належне маркування ЛВ є вирішальною складовою процедури діагностики і подальших результатів лікування. Воно відіграє критичну роль у практиці лікаря-патоморфолога, оскільки без належного маркування неможливо точно локалізувати пухлину й об'єктивно оцінити ступінь патоморфологічної відповіді на лікування.

Патоморфологічне оцінювання гістологічного блоку є важливим етапом діагностики і подальшого прогнозу пацієнта. Для його якісного проведення необхідна наявність оптимальної кількості пухлинних клітин у зразку — 50-70% (мінімальна — 20%): при мінімальних біопсіях — 200-400 клітин; при об'ємах некрозів $< 30\%$ (R. Lott, 2023; F. Cappello, 2022). Сьогодні розроблено різні класифікації оцінювання патоморфозу під час лікування і ризику прогресування захворювання, проте основною щодо оцінювання вважається п'ятиступенева шкала I.D. Miller та співавт. (2002), створена з урахуванням показників загальної виживаності пацієнтів залежно від ступеня патоморфологічного регресування пухлини і стану ЛВ.

Відповідно до настанов Європейського товариства медичної онкології (ESMO), з метою визначення вираженості лікувального ефекту НАХТ при РГЗ рекомендується використовувати систему оцінювання ложа пухлини (Residual Cancer Burden — RCB). Ця система була розроблена на підставі оцінювання деяких характеристик залишкової пухлини і кривих безрецидивної виживаності хворих. Результатом обчислень є клас залишкової пухлини (залишкове пухлинне навантаження), ранжований від 0 до 1:

- RCB-0 (рCR, повне морфологічне регресування) — значення індексу Про;
- RCB-I (мінімальна залишкова пухлина) — $< 1,36$, низький ризик прогресування захворювання;
- RCB-II (помірна залишкова пухлина) — $1,36-3,28$, проміжний ризик прогресування захворювання;
- RCB-III (виражена залишкова пухлина) — $> 3,28$, високий ризик прогресування захворювання.

Отже, оцінювання ступеня патоморфозу є важливим фактором визначення прогнозу перебігу захворювання та вибору оптимальної стратегії лікування пацієнтів з РГЗ. Рівень залишкової пухлини може безпосередньо впливати на ризик рецидиву і виживаності пацієнтів.



Тему патоморфологічної та молекулярно-генетичної діагностики РГЗ продовжив молекулярний генетик Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ) Дмитро Олександрович Шапочка, який акцентував увагу на оптимізації оцінки відповіді на терапію та, відповідно, тактики подальшого ведення пацієнок з РГЗ:

— На сьогодні ключовим у встановленні діагнозу і визначенні протипухлинного лікування є генетичний аналіз біоптату пухлини. Його результати можуть продемонструвати, чи має пухлина певні генетичні мутації, які можуть бути мішенню для терапії. Біопсія є інвазивним втручанням, що зумовлює певні обмеження. Своєю чергою рідинна біопсія передбачає виявлення і дослідження генетичного матеріалу — циркулюючих у крові пухлинних клітин або пухлинної ДНК (ctDNA). Результати нещодавнього дослідження S. Stecklein та співавт. (2023) продемонстрували, що наявність ctDNA є негативним прогностичним чинником щодо виживаності без прогресування та загальної виживаності у пацієнтів з ТНРГЗ, які не досягли повної патологічної

Продовження на стор. 4.

Спадковий рак грудної залози з погляду онкохірургів і патоморфологів

Продовження. Початок на стор. 3.

Таблиця. Критерії BRCA-тестування (NCCN, 2023)

<ul style="list-style-type: none">• Особистий анамнез РГЗ зі специфічними особливостями:<ul style="list-style-type: none">▶ вік ≤50 років;▶ будь-який вік за наявності будь-якого з факторів:<ul style="list-style-type: none">◇ показання до лікування:<ul style="list-style-type: none">– для прийняття рішення про системну терапію PARP-інгібіторами у разі метастатичного процесу;– для прийняття рішення про ад’ювантну терапію олапарибом у пацієнтів з HER2-негативним РГЗ групи високого ризику;◇ патологія/гістологія:<ul style="list-style-type: none">– ТНРГЗ;– множинний первинний рак (синхронний і метакронний);– часточковий РГЗ з персональним або сімейним анамнезом дифузного раку шлунка;◇ РГЗ у чоловіків;◇ єврейське походження (ашкеназі);	<ul style="list-style-type: none">▶ будь-який вік (продовження):<ul style="list-style-type: none">◇ сімейний анамнез:<ul style="list-style-type: none">– ≥1 близького кровного родича з будь-яким захворюванням з нижче зазначених:<ul style="list-style-type: none">• РГЗ у віці ≤50 років;• РГЗ у чоловіків;• рак яєчника;• рак підшлункової залози;• рак передміхурової залози метастатичний або групи високого чи дуже високого ризику;– ≥3 діагнозів РГЗ у пацієнта та/або близьких кровних родичів;– ≥2 близьких кровних родичів з РГЗ чи раком передміхурової залози (будь-якого ступеня)
<ul style="list-style-type: none">• Тільки сімейний анамнез раку:<ul style="list-style-type: none">▶ пацієнт, що не підпадає під критерії, вказані вище, або здорова людина з близькими кровними родичами першого або другого покоління, що підходять під будь-який із зазначених вище критеріїв (за винятком здорових людей, чий родич підпадає тільки під критерії для прийняття рішень щодо системної терапії):<ul style="list-style-type: none">◇ якщо родич має рак підшлункової або передміхурової залози, тільки родичам першого покоління слід запропонувати тестування, якщо не буде показано на підставі додаткового сімейного анамнезу;▶ пацієнт або здорова людина, яка не підпадає під зазначені вище критерії, але є 5% ймовірність виявлення патогенного варіанта BRCA1/2-мутацій на підставі попередніх імовірнісних моделей (наприклад, Tuger-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)	

PARP – поліаденозиндифосфат-рибоза-полімераза; HER2 – рецептор людського епідермального фактора росту 2.

відповіді (pCR; S. Stecklein, 2023). Н.А. Parsons та співавт. (2023) визначили, що вміст ctDNA в плазмі крові після НАХТ при ТНРГЗ асоціюється з наявністю залишкової пухлини (не pCR). Отримані дані продемонстрували, що ступінь RCB має пряму кореляцію із концентрацією ctDNA в плазмі крові. Тобто на сьогодні оцінка патоморфозу може проводитися навіть за допомогою рідинної біопсії, зокрема за ctDNA, що дозволяє уточнити відповідь на терапію.

Необхідно зазначити, що в контексті РГЗ важливим аспектом генетичної діагностики є визначення гермінальних мутацій, наявність яких може вказувати на підвищений ризик розвитку РГЗ. На підставі цього можна обирати відповідну тактику ведення пацієток. Клінічно значущими є патогенні й імовірно патогенні гермінальні мутації, що свідчать про високий ризик розвитку РГЗ, найвідомішою та найбільш дослідженою з них є мутація генів BRCA1 і BRCA2.

Технологія NGS є ефективним і високочутливим методом для проведення BRCA-тестування у пацієток з РГЗ. Вона дозволяє визначити повну нуклеотидну послідовність ДНК і таким чином виявити 100% можливих мутацій у генах BRCA1/2 і встановити клас їх патогенності (S. Goodwin, 2016). Мутації BRCA1 і BRCA2 підвищують ризик розвитку деяких видів раку, наприклад, раку передміхурової залози, яєчника, підшлункової та грудної залози, що робить BRCA-асоційовани новоутворення особливим видом пухлин (N. Petrucelli, 2016). Важливо також зазначити, що за рахунок великої кількості пацієнтів з HR+ РГЗ, навіть з урахуванням частоти мутацій BRCA1/2 близько 4%, найбільша кількість хворих з мутаціями BRCA буде саме при HR+ РГЗ, тому пацієнтів цієї групи критично необхідно обстежувати щодо цієї мутації. Для зменшення кількості негативних результатів при HR+ РГЗ наявні відповідні критерії: вік молодше 50 років, обтяжений сімейний анамнез, множинні синхронні та метакронні раки тощо.

Визначення статусу BRCA перед лікуванням сьогодні має значення на рівні з HER2/HR, тобто пацієнти з мутаціями BRCA належать до окремого сегмента, який потребує особливого менеджменту. Відповідно до сучасних рекомендацій, BRCA-тестування слід проводити рутинно, як, наприклад, статус рецепторів HER2 та HR, під час початкової діагностики РГЗ до призначення будь-якої терапії, оскільки для кожного з цих підтипів пухлин застосовують зовсім різні стратегії лікування. Така рекомендація подана в настанові ESMO з найвищим ступенем доказовості. Загальні критерії

BRCA-тестування наведені в таблиці. При цьому дослідження має проводитися як при метастатичному, так і при ранньому РГЗ (рекомендації NCCN).



Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології, онкохірургії та променевої діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету **Олексій Олексійович Ковальов** у своїй доповіді сфокусував увагу на тому, як статус BRCA впливає на ризики й обсяг хірургічного втручання при РГЗ:

– Важливим моментом ведення пацієток з РГЗ є профілактика розвитку конралатерального раку, особливо в контексті BRCA-статусу. Загальновідомо, що жінки з мутаціями BRCA1 мають значно вищий ризик виникнення конралатерального раку, ніж пацієнтки з мутаціями BRCA2 (21,1 проти 15,1% відповідно). Ризик розвитку клінічного РГЗ через 20 років після першого діагнозу становить 40% у носіїв мутації BRCA1 і 26% у носіїв мутації BRCA2. Окрім того, на ризик формування конралатерального РГЗ також впливає вік. За даними R.K. Alaofi та співавт. (2018), вік пацієнтів <40 років на момент встановлення першого діагнозу асоціюється із підвищеним ризиком РГЗ у носіїв BRCA1, але не у носіїв BRCA2.

Важливим моментом ведення пацієток цього профілю є можливість впливати на ризики, асоційовані з наявністю мутацій BRCA. Зібрано докази на користь застосування ад’ювантної ендокринної терапії для зменшення ризику конралатерального РГЗ у групі пацієток з мутацією BRCA2. Також наявні докази помірної користі ХТ і тамоксифену для запобігання розвитку конралатерального РГЗ (R.K. Alaofi, 2018). З 1999 по 2004 рр. було опубліковано дані чотирьох досліджень, у яких порівнювали результати лікування РГЗ у жінок, що перенесли профілактичну мастектомію, і жінок з аналогічним ризиком, котрим не виконували хірургічне втручання. Результати дослідження продемонстрували зниження ризику подальшого РГЗ на 90% і більше у жінок, які перенесли профілактичне хірургічне втручання, без будь-яких відмінностей у спільній виживаності (L.C. Hartmann, 2001).

Відповідно до рекомендацій NCCN, профілактична мастектомія знижує ризик і забезпечує високий рівень захисту від РГЗ у жінок із мутаціями BRCA1/2 (L.C. Hartmann, 2001). Сучасні дані демонструють, що у пацієток

з РГЗ, асоційованих із BRCA1/2, конралатеральна профілактична мастектомія помітно знижує ризик розвитку раку. У кількох попередніх дослідженнях оцінювали терміни генетичного тестування і вплив на прийняття хірургічних рішень у жінок з РГЗ. Зокрема, у дослідженні S. Yadav та співавт. (2017) вивчали вплив часу проведення генетичного тестування на ухвалення рішення щодо хірургічного втручання у жінок із РГЗ і мутацією BRCA. Результати продемонстрували, що знання мутаційного статусу BRCA до індексної операції впливає на прийняття рішення на користь двобічної мастектомії. Цей висновок підтримує практику передопераційного генетичного тестування у пацієток з уперше діагностованим РГЗ (S. Yadav, 2017). Проте важливо зауважити, що рішення щодо доцільності хірургічного втручання у пацієток з мутаціями BRCA1/2 має бути персоналізованим і прийматися з урахуванням ризиків, асоційованих із вищезазначеними мутаціями. Також важливим аспектом менеджменту пацієток цього профілю є необхідність проведення BRCA-тестування до хірургічного втручання та/або будь-якого лікування.

Після завершення секції традиційно відбулася дискусія, в рамках якої **Микола Федорович Анікусько, Михайло Станіславович Кротевич, Дмитро Олександрович Шапочка, Дмитро Сергійович Бухтєєв та Олексій Олексійович Ковальов** мали можливість обговорити представлені доповіді і поділитися власним досвідом ведення пацієток з РГЗ. Експерти обмінялися поглядами щодо аспектів комунікації між спеціалістами, експрес-діагностики і хірургічної тактики лікування РГЗ. Зокрема, було порушено актуальне питання менеджменту жінок з обтяженим сімейним онкологічним анамнезом і канцерофобією, які бажають пройти профілактичну мастектомію.

О.О. Ковальов зазначив, що сімейний і спадковий рак – два різні варіанти онкологічної патології. Так, при спадковому РГЗ наявні патогенні мутації, які і є показаннями до профілактичної мастектомії, тоді як сімейний рак не є показаннями до операції.

Важливим моментом ведення пацієток з РГЗ, який обговорили під час дискусії, є маркування пухлини і ЛВ, а саме – хто має проводити процедуру маркування та яким методом.

М.С. Кротевич зазначив, що немає значення, хто і коли проводитиме маркування пухлини та/або ЛВ, оскільки ключова роль відводиться результату – встановленню мітки. З метою маркування сьогодні використовують введення індоціаніну зеленого перед операцією та візуалізацію за допомогою флуоресцентної камери або інтраопераційну сонографію ЛВ ультразвуковим датчиком.

Експерти звернули увагу на таке важливе питання, як розріз видаленої пухлини: хто має проводити розріз і як правильно виконувати таку процедуру, оскільки це питання є суперечливим у різних країнах світу. На думку хірургів, оптимальним є розріз пухлини хірургом відразу після її видалення, оскільки це дає можливість оцінити поширеність пухлинного процесу і стан країв резекції. При виконанні розрізу важливо дотримуватися певних принципів: робити його за ходом променевої ознаки пухлини, фіксувати зразки з різних ділянок, промаркувати орієнтацію. Необхідно також уникати надмірно глибоких розрізів, що можуть пошкодити тканину й ускладнити гістологічне дослідження. Інші експерти вважають, що розріз має здійснювати патологоанатом у лабораторії для запобігання контамінації операційної рани. Отже, наразі єдиної думки немає, хірургічний і патологоанатомічний розрізи мають свої переваги і недоліки. Головне – дотримуватися правил забезпечення репрезентативності зразків і належної фіксації тканин.

Підготувала **Анна Сочнева**

О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології, онкохірургії та променевої діагностики
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

Кардіоонкологічний синдром

Трагедії життя в основному артеріальні.
Вільям Ослер



О.О. Ковальов

Серцево-судинні та онкологічні захворювання становлять глобальну загрозу розвитку людської цивілізації. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, сьогодні у світі з діагнозом ішемічна хвороба серця живуть 125 млн осіб. Ще 50 млн, одужавши від раку, перебувають у групі високого ризику кардіальних подій. Щорічно виявляють 20,0 млн нових онкологічних та 10,5 млн нових кардіологічних хворих. Щороку від раку помирають 10 млн, від інфаркту міокарда – 9 млн осіб. 30% колишніх онкологічних пацієнтів, які завершили лікування, помирають не від прогресування пухлини, а від серцево-судинних ускладнень. Ніколи ці захворювання не забирали так багато життів, як сьогодні. Організація об'єднаних націй і Всесвітня організація охорони здоров'я розглядають рак та атеросклероз як основні проблеми охорони здоров'я, які загрожують стабільному розвитку світу.

При вивченні стародавніх мумій було з'ясовано, що єгиптяни, які жили 3500 років тому, хворіли не лише на рак, а й на атеросклероз. Про це свідчать дані дослідження HORUS, в якому за допомогою комп'ютерної томографії були виявлені ураження коронарних і магістральних артерій у 28 із 76 єгипетських мумій віком від 3100 до н.е. до 364 р. н.е. (див. нижче).

Протягом століть «грудна жаба» та злоякісні пухлини ставали причиною смерті багатьох людей, проте, на відміну від особливо небезпечних вірусних і бактеріальних інфекцій, ні серцево-судинні, ні онкологічні захворювання не були важливою медичною проблемою аж до XX століття. І хоча рак називали «чудовиськом, небезпечнішим за гільйотину», а Вільям Ослер заявляв, що «трагедії життя в основному артеріальні», в Оксфордському довіднику 1865 року онкологія була названа «наукою про пухлини і фурункули», а термін «артеріосклероз» з'явився минулого століття і був включений до Міжнародної класифікації хвороб як самостійне захворювання тільки у 1949 році.

Рак і атеросклероз мають схожі епідеміологічні характеристики та спільні фактори ризику, такі як вік, куріння, вживання алкоголю, їжі з високим вмістом цукру, ожиріння, малорухливий спосіб життя. Хоча патофізіологічні шляхи атерогенезу та канцерогенезу до кінця не вивчені, поступово приходять розуміння, що ці різні хвороби мають багато спільного та пов'язані між собою якимось особливим чином. Отримано докази, що атеросклероз за допомогою складних молекулярних механізмів сприяє появі раку і навпаки – рак прискорює перебіг атеросклерозу.

Серцево-судинні захворювання є частотою причиною смерті онкологічних пацієнтів під час терапії та після завершення лікування, а злоякісні пухлини у свою чергу подвоюють ризик смерті від інфаркту міокарда в осіб з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій.

Міжнародні організації оголосили: щоб взяти під контроль епідемію серцево-судинних та онкологічних захворювань

у наступному десятилітті, зусилля в галузі нової науки кардіоонкології слід спрямувати на створення загальних програм профілактики, раннього виявлення й ефективного лікування двох головних хвороб людської цивілізації.

Епідеміологічні дослідження щодо раку й атеросклерозу

Сьогодні отримані переконливі докази, що атеросклероз є передонкогенним станом, а наявність злоякісної пухлини прискорює перебіг серцево-судинних захворювань. У 2021 році результати ретроспективного дослідження показали, що пацієнти з раком легень, товстої кишки, шлунка, молочної та щитоподібної залози мають множинні супутні серцево-судинні захворювання. Ризик розвитку деяких типів раку варіює залежно від того, чи є у пацієнтів атеросклеротичні або неатеросклеротичні ураження серця та судин.

Епідеміологічний аналіз дав змогу визначити, що в 1 із 10 пацієнтів з ішемічною хворобою серця в анамнезі був рак, а в 1 із 30 пацієнтів з коронарним атеросклерозом розвивається злоякісна пухлина. Медіана часу між встановленням первинного онкологічного діагнозу та розвитком гострого коронарного синдрому зазвичай становить 5,5 року. Солідні пухлини ростуть швидше за наявності серцево-судинної патології.

Виявлено, що у пацієнтів із нещодавно діагностованою злоякісною пухлиною ризик виникнення гострого інфаркту міокарда у 3 рази вищий, ніж у загальній популяції. Збільшення ризику пропорційно до стадії захворювання та об'єму пухлини. У всіх вікових групах продемонстровано вищу захворюваність на рак через 1 рік після перенесеного інфаркту міокарда.

В іспанському дослідженні показано, що 3,4% пацієнтів, госпіталізованих у відділення кардіології з гострою ішемією міокарда, мали одне онкологічне захворювання – рак товстої кишки, сечового міхура, легень або передміхурової залози. Пацієнти, у яких розвинулися злоякісні

новоутворення після перенесеного інфаркту міокарда, мали найгірший прогноз.

При обстеженні 4800 осіб спостерігали помітну залежність між атеросклеротичним ураженням артерій і розвитком раку у чоловіків. В одному великому дослідженні було виявлено, що наявність атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях корелює з появою малігнізованих аденом у товстій кишці. Повідомляється, що у пацієнтів із колоректальним раком ішемічну хворобу серця відзначають частіше, ніж в осіб без онкологічної патології. Наявність атеросклерозу є також незалежним фактором ризику розвитку раку сечового міхура, товстої кишки, легень, лімфоми та лейкемії.

Метааналіз 13 проспективних досліджень показав, що жінки з артеріальною гіпертензією більш схильні до виникнення раку молочної залози. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією поширеність колоректального раку також була вищою на 11% порівняно з особами без серцево-судинних захворювань.

Не лише ішемічна хвороба серця є незалежним фактором ризику розвитку злоякісних пухлин. Є й зворотний зв'язок – рак травного, респіраторного та сечостатевого тракту визнаний незалежним фактором ризику коронарного атеросклерозу.

Наявність причинно-наслідкового зв'язку між атеросклерозом і злоякісними пухлинами потребує подальшого вивчення.

Спільні фактори ризику та біологічні механізми раку й атеросклерозу

Рак та атеросклероз є хронічними захворюваннями із спільною біологією та схожими молекулярними механізмами розвитку. Сучасна гіпотеза атеросклерозу практично повністю збігається з теорією стовбурової ракової клітини, яка клонально розширюється. В основі обох захворювань лежать порушення механізмів тканинного гомеостазу: переважання неконтрольованої клітинної проліферації над апоптозом із формуванням злоякісної пухлини або атеросклеротичної бляшки. Ці процеси зумовлені хронічним запаленням, окисним стресом, дією активних форм кисню, дерегуляцією імунної системи, генетичними змінами.

Хронічне запалення, атеросклероз, рак

Колись атеросклероз розглядали як хворобу накопичення ліпідів, хоча тепер провідну роль в атерогенезі відводять запаленню, яке є на всіх стадіях формування бляшки. Ознаки запалення виникають одночасно з початковим накопиченням ліпідів у стінці артерії в ранніх вогнищах атеросклерозу. Крім того, млявий хронічний запальний процес, на який вказує маркер запалення С-реактивний білок,

проспективно визначає ризик появи атеросклеротичних ускладнень. Підвищення вмісту маркерів запалення дозволяє прогнозувати наслідки у пацієнтів із гострим коронарним синдромом незалежно від ступеня ішемічного пошкодження міокарда.

Такі стани, як гіпертензія, дисліпідемія та резистентність до інсуліну, запускають процес атерогенезу, сприяючи експресії молекул адгезії ендотеліальними клітинами. Це дозволяє лейкоцитам прикріплюватися до стінок кровеносних судин, що в нормі відбуватися не повинно.

Найчастіше причинами хронічного запалення є спільні для атеросклерозу та раку фактори: ожиріння, гіперглікемія, гіпертензія, гіпертригліцеридемія. Значно поширені й інші причини запалення, зокрема вплив токсичних хімічних речовин, алкоголю, тютюну, хронічні аутоімунні захворювання, мікробні та вірусні інфекції.

За даними епідеміологічних досліджень, антитіла проти *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, вірусу простого герпесу або цитомегаловірусу свідчать про ризик розвитку атеросклерозу. Однак ці ж бактеріальні та вірусні патогени є визнаними канцерогенами за класифікацією Міжнародної асоціації досліджень раку (IACR).

Елементи хронічного запалення різного ступеня тяжкості обов'язково наявні не лише при формуванні атеросклеротичної бляшки, але характерні також для всіх стадій канцерогенезу – ініціації, промоції, прогресування. Підвищення рівня прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини) та інтерлейкінів (IL-1 β , IL-6 та IL-18) спостерігається не лише при раку, а й при атеросклерозі, інфаркті міокарда та серцевій недостатності.

Повідомляється, що профілактичне призначення антитіла канакіумабу, спрямованого на прозапальний IL-1 β , знижує частоту серцево-судинних подій і раку легень.

Про роль запалення у розвитку злоякісних пухлин писав ще Рудольф Вірхов. Сьогодні запалення належить до обов'язкових ознак раку, які у 2011 році описали Роберт Вайнберг та Дуглас Ханаан у своїй фундаментальній статті The Hallmarks of Cancer.

Ожиріння, атеросклероз, рак

Ожиріння призводить до різних кардіометаболічних синдромів. У осіб з ожирінням, атерогенною дисліпідемією та резистентністю до інсуліну є передумови до розвитку серцево-судинних захворювань, венозних і артеріальних тромбозів. При ожирінні збільшуються метаболічні потреби серцевого викиду, знижується опір периферичних судин, підвищується

Продовження на стор. 6.



Рак шкіри та атеросклеротичне ураження сонної артерії у єгипетської мумії (за F. Macrae for The Daily Mail, 15 October 2010; R.C. Thompson et al., 2014)



Після встановлення діагнозу
 метастатичний рак молочної залози HR+/HER2–

НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

KISQALI — інгібітор CDK4/6

з **3-ма** показаннями до ТЕРАПІЇ **1-ї лінії**,
 що підтверджують дані **3-х** досліджень III ФАЗИ*

ПРЕМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ІА та агоністом
 ЛГРГ** як терапія
 першої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ФУЛВЕСТРАНТОМ**
 як терапія першої
 або другої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок
 у комбінації
 з **ІА** як терапія
 першої лінії

KISQALI (KISQALI)

Склад: діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибосіклібу сульфат, що еквівалентно рибосіклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в перменопаузі або перменопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютенізуючого гормону релізинг-гормону (ЛГРГ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортерів Р-гр, BCRP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортерів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибосікліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Кіскалі дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибосіклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складає повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім — 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перменопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому Кіскалі. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препаратом Кіскалі обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію.

Термін придатності. 3 роки. **Упаковка.** 1. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. 2. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату KISQALI. **Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

1. Tripathy D, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 904-915.

2. Slamon DJ, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2465-2472.

3. Hortobagyi GN, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018 Jul 1; 29(7): 1541-1547. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Nov 1; 30(11): 1842.

* MONALEESA-7: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі KISQALI* зазначали покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,759 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: **Перша лінія терапії** (де пово або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (і застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії (прогресування < 12 міс без ГТ для лікування мРМЗ)). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ГТ – гормональна терапія; ЧДП – час до погіршення.

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямий (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу KISQALI® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389-39-33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.



Як війна вплинула на онкологічну допомогу в Україні



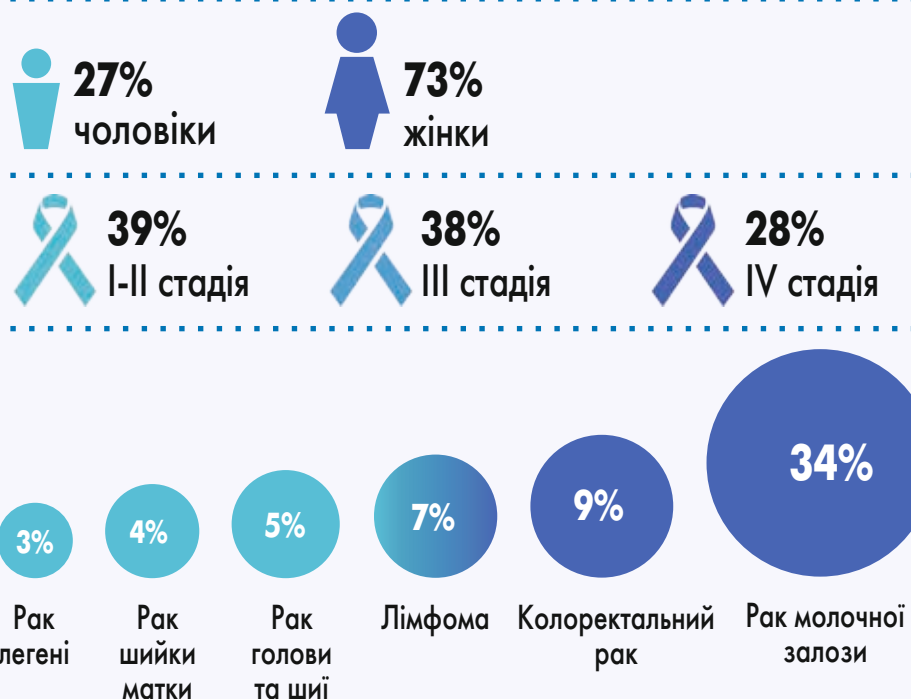
ONCO HUB

У квітні фахівці ДНП «Національний інститут раку», Благодійного фонду Inspiration Family, Global Medical Knowledge Alliance та OncoHub об'єдналися, щоб дослідити вплив широкомасштабної війни на лікування раку в Україні.

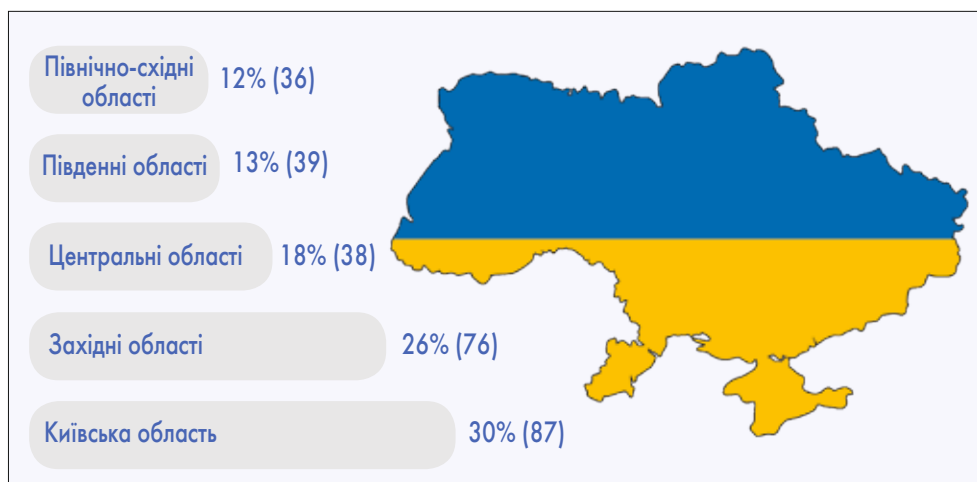


Було опитано 289 онкохворих українців. Це жінки та чоловіки з різних областей, які протистоять хворобі ще з довоєнного часу, пацієнти з різними видами онкологічних захворювань. Тому вони потребують різної допомоги – від імунотерапії до хірургічного лікування. Серед цих пацієнтів I або II стадію онкологічної патології мали 112 осіб, III стадію – 80 осіб, а IV – 79.

Для аналізу результатів команда науковців використала описову статистику та метод стандартизації.



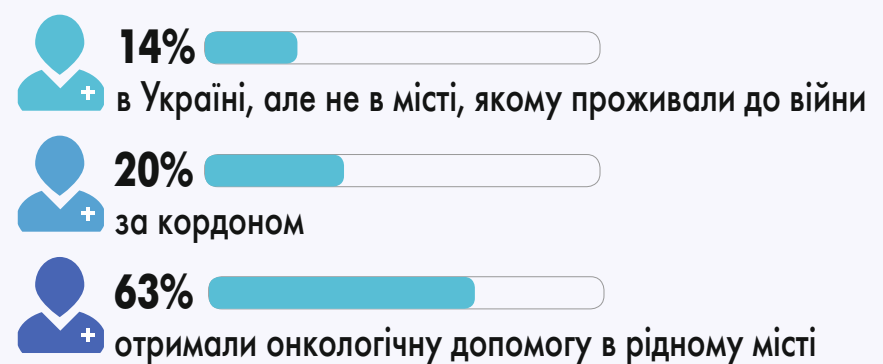
З-поміж опитаних 73% становили жінки, зокрема:



208 (79%) опитаних оплатили медичну допомогу власними коштами, зокрема:



Де пацієнти отримували допомогу:



Респонденти із південних та північно-східних областей України рідше продовжували лікування раку вдома (49%) і рідше переїжджали на лікування за кордон (15%).

Переїзд та область не пов'язані зі збільшенням часу на діагностику й лікування.

Час очікування >2 місяців на променеву терапію значно рідше фіксували у центральній Україні – 19 проти 47% – і рідше на хірургічне лікування – 8 проти 31% у Києві.

З отриманих даних були зроблені такі висновки:

- якість медичної допомоги не зазнала особливих змін, проблеми полягають у своєчасності її надання;
- час очікування на лікування найбільше подовжився у прифронтових регіонах України – східних і південних, а променева та хіміотерапія були доступнішими в областях, що менше постраждали від війни й напливу внутрішньо переміщених осіб;
- 21% респондентів вказали, що причиною переїзду стала необхідність продовження лікування раку, натомість через бойові дії мігрували 14%;
- 79% опитаних повністю оплачують лікування власними коштами.

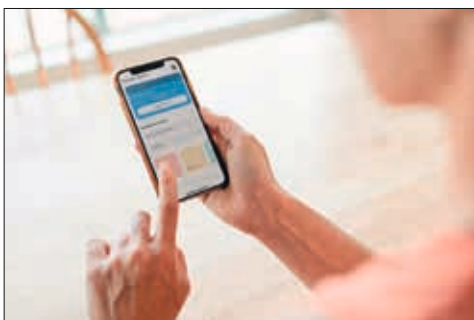
Для отримання достовірніших результатів розпочато нове дослідження серед пацієнтів онкологічних центрів, зокрема Національного інституту раку.

За матеріалами НІР та ГМКА

Огляд дослідження за посиланням: <https://gmka.org/uk/news/dosvid-likuvannya-onkologichnih-zahvoryuvan-do-i-pislya-vijni-v-ukrayini-anotatsiya/?fbclid=IwAR2G9M6GVM06M8s7OUqLbUeiGO0a4RSM18v6YO8fX8fN1U2ewN1rgS8sgw>

В Україні створено застосунок для родичів онкопацієнтів

Український стартап Scally разом із командою онкопсихологів створив сервіс емоційної підтримки для сімей онкопацієнтів, який працює у форматі мобільного застосунку під назвою Scally Care. Його було розроблено з урахуванням широкого спектра проблем під час лікування раку та подальшої реабілітації: від психологічного супроводу до медичних рекомендацій.



Щороку в Україні понад 120 000 людей чують діагноз рак. Більшість із них сприймають цю хворобу як невиліковну, а думки про подальші кроки викликають розгубленість. Добре, коли поруч є близькі люди, які готові взяти на себе певні рішення і стати опорою. Проте мало хто замислюється, що і вони потребують допомоги.

«Завдяки власному досвіду догляду за двома бабусями, котрі мали рак на пізніх стадіях, наразі я відчуваю сильне бажання допомагати іншим людям зберігати себе і власне життя. Часто близькі пацієнта настільки вкладаються у підтримку, що забувають про себе, тому емоційно вигорають і вже не мають сил підтримувати когось іще. Оскільки рак — це і соціальне захворювання, яке впливає на всю родину. Наш застосунок є тим інструментом, який допомагає близьким пацієнта. Це те, чого не вистачало особисто мені», — розповів засновник сервісу Георгій Акімов.



Однією з інноваційних розробок є персоналізовані під потреби кожного користувача вправи, аналогів яким немає в жодному застосунку, орієнтованому на допомогу психічному здоров'ю. Також унікальною особливістю є зв'язка «підкувальник-пацієнт», за допомогою якої підкувальник може контролювати прийом ліків пацієнтом, якщо це необхідно.

Трекер емоцій, щоденник вдячності, вправи на зниження тривожності допоможуть створити навколо пацієнта емоційно стабільне середовище, в якому лікування проходить легше і має більший шанс на успіх. Словник термінів, розвінчування міфів про рак і покрокова інструкція для тих, хто вперше зіткнувся з діагнозом, допоможуть спрямувати енергію в потрібне русло, не витрачати її на зайві дії та сконцентруватися на чіткому плані. Так користувачі розумітимуть, що роблять все можливе для того, аби близькій людині стало краще.

«Scally Care допомагає мені щодня розмирювати про свій стан. Ти завжди можеш бути за щось вдячним, навіть в найтемніші

дні. А в чудові дні застосунок допомагає мені зафіксувати позитивні емоції, а отже — наче прожити їх знову», — коментує Анастасія, піклувальниця та користувачка сервісу.

«Як хірург-онколог я щоденно зустрічаюся та комунікую з десятками пацієнтів, їхніх родичів та піклувальників, які потерпають від тривоги, що стає істотною проблемою на шляху лікування. Завдяки Scally Care сім'ї пацієнтів одержують не лише емоційну підтримку, а й дізнаються багато корисного про рак із перевірених джерел, що полегшує комунікацію із лікарем та збільшує шанси на кращі результати лікування.» — вважає хірург-онколог, мамолог Маркіян Фецич.



«Для мене як для онкопсихолога застосунок Scally Care — це помічник у роботі в період між консультаціями. Адже стабільний психологічний стан піклувальників дає змогу максимально ефективно допомогти рідним пройти складне лікування, не вигоріти самим та підтримувати близьких людей. Коли між сесіями пацієнт відчуває занепокоєння, тривогу, він може скористатися стабілізуючими аудіотехніками тут і зараз», — розповіла онкопсихологиня та членкиня Міжнародної онкопсихологічної асоціації (IPOS) Вікторія Костецька, яка брала участь у створенні застосунку.



Із цим проектом команда виграла перший Health Hackathon, організований представництвом Всесвітньої організації охорони здоров'я в Україні. Також розробкою Scally зацікавився Національний інститут раку, і нині триває підготовка до здійснення спільних досліджень.

Просто зараз можна завантажити Scally на Play Маркеті та отримати допомогу в піклуванні про своїх близьких. Додаток доступний для IOS та Android.

Анкета читача



Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Анкету також можна заповнити тут:



Прізвище, ім'я, по батькові.....

.....

Спеціальність, місце роботи.....

.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район..... область.....

вулиця..... будинок.....

корпус..... квартира.....

Телефон контактний:.....

E-mail:.....

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.
1.
2.
3.

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

Публікації яких авторів вас цікавлять?

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?
.....
.....

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

Підпис.....



З М І С Т

ГЕМАТОЛОГІЯ

Стратегія керування кровотечею

у госпіталізованих пацієнтів:

фокус на набуту гемофілію

B. Samuelson Bannow, B.A. Konkle18-19

Вплив частоти кровотеч

на якість життя пацієнтів з гемофілією:

висновки CHESS II 36

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Міжнародна школа онкогематології

з професором Іриною Крячок

«Діагностика хронічної лімфоцитарної лейкемії»

I.A. Крячок, В.В. Конашенкова, С.В. Клименко та ін.34-35

ОНКОЛОГІЯ

Спадковий рак грудної залози

з погляду онкохірургів і патоморфологів

М.Ф. Анікусько, Д.С. Бухтеев, М.С. Кротевич та ін. 3-4

Сучасні підходи до терапії

метастатичного HR+ HER2-негативного

раку грудної залози: аналіз практики

українських лікарів

Я.В. Шпарик 11

Порушення кісткового метаболізму

при онкологічних захворюваннях:

сучасний погляд

О.С. Зотов, Н.В. Григор'єва12-13

Ефективність і безпека бригадинібу

у пацієнтів з місцево-поширеним

або метастатичним ALK+ НДРЛ

Остаточні результати

дослідження III фази ALTA-1L29-30

Передопераційна імунотерапія

у поєднанні з хімотерапією

при тричі негативному раку молочної залози

Погляд на дослідження KEYNOTE-522 33

Меланома шкіри. Принципи біопсії

підозрілого пігментного ураження

За матеріалами настанови NCCN, версії 2.2023 39

Саркоми м'яких тканин

кінцівок та тулуба

Стандарт медичної допомоги40-41

ІНФОРМАЦІЯ

Сучасні підходи до терапії метастатичного HR+ HER2-негативного раку грудної залози: аналіз практики українських лікарів

Рак грудної залози (РГЗ) залишається найпоширенішим онкологічним захворюванням у жінок у всьому світі, в тому числі в Україні. Близько 20-30% жінок з РГЗ мають метастатичне захворювання, коли злоякісні клітини поширюються з первинної пухлини у віддалені органи і тканини. Приблизно у 70% випадків метастатичний РГЗ має позитивну експресію гормональних рецепторів (HR+) і негативну за рецептором епідермального фактора росту 2 типу (HER2-). Такі пухлини залежать від жіночих статевих гормонів, тому ефективно піддаються гормонотерапії у комбінації з таргетними агентами для максимального контролю захворювання.

Нещодавно було проведено опитування клініцистів, які здійснюють менеджмент пацієнток з метастатичним HR+ HER2- РГЗ, щодо їхніх підходів до терапії цієї категорії хворих. В опитуванні взяли участь лікарі з різних міст України: Вінниці, Дніпра, Києва, Одеси, Кропивницького, Львова.

Відповідно до отриманих даних, більшість лікарів послуговуються рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO). Протокол Американського товариства медичної онкології (ASCO) використовується рідше, оскільки він менш детальний і рідше оновлюється, ніж настанови NCCN та ESMO. Український уніфікований клінічний протокол застосовується дуже рідко, тому що не оновлювався з 2016 року.

При лікуванні пацієнток у пре-/перименопаузі лікарі в основному використовують фармакологічні методи оваріальної абляції/супресії, тоді як хірургічні методи застосовують рідше.

Більшість клініцистів не практикують короточасне призначення тамоксифену для профілактики flash-ефекту на початку терапії агоністами лютенізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ). Flash-ефект виникає через тимчасове підвищення рівня естрогенів перед їх супресією агоністами ЛГРГ. Деякі лікарі застосовують таку профілактику у 50-95% випадків.

Для визначення менопаузального статусу при призначенні агоністів ЛГРГ фахівці орієнтуються на відсутність менструацій протягом 12 місяців та рівень естрогенів.

У першій лінії терапії пацієнток у пре-/перименопаузі найчастіше застосовують комбінацію інгібітора ароматази (здебільшого летрозолу) з агоністом ЛГРГ або з агоністом ЛГРГ й інгібітором циклінзалежної кінази 4/6 (CDK4/6). Це дозволяє максимально пригнічувати синтез естрогенів і гальмувати проліферацію пухлинних клітин. Рідше призначають тільки гормонотерапію (тамоксифен) або тільки хімотерапевтичні агенти.

У другій лінії для пацієнток у пре-/перименопаузі після прогресування захворювання на тлі терапії інгібіторами ароматази найчастіше використовують хімотерапію цитостатиками, «чистий» антиестроген фулвестрант або подальшу гормонотерапію з інгібітором CDK4/6. Вибір залежить від ефективності попереднього лікування, темпів прогресування та супутніх захворювань.

Отже, опитування показало, що в цілому підходи до лікування метастатичного HR+ HER2- РГЗ у різних регіонах України узгоджуються із сучасними міжнародними рекомендаціями. Водночас є певна варіабельність у частоті застосування окремих методів, що вказує на необхідність уніфікації протоколів терапії за допомогою національних консенсусних рекомендацій.

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

НОВИНИ МОЗ

Українські онкоцентри забезпечать інноваційним обладнанням

ДП «Медичні закупівлі України» на замовлення Міністерства охорони здоров'я придбало за державний кошт 15 інноваційних лінійних прискорювачів Elekta Harmony. Вони будуть розподілені в онкоцентри Сумської, Рівненської, Чернівецької, Тернопільської, Хмельницької, Чернігівської, Полтавської, Черкаської, Херсонської, Волинської, Івано-Франківської, Одеської, Кіровоградської, Харківської областей та до ДНП «Національний інститут раку». Завдяки цьому обладнанню лікарі зможуть здійснювати точне, ефективне і персоналізоване лікування злоякісних пухлин із мінімальними побічними ефектами для пацієнтів. Лінійні прискорювачі дають змогу безпосередньо впливати на пухлини, таким чином лікування поширених стадій онкологічних захворювань може відбуватися без хірургічного втручання та з більшою ефективністю.

«Вперше таке дороговартісне медобладнання, як лінійні прискорювачі, закуповується централізовано державним коштом у такій кількості. Дякую «Медичним закупівлям України» за те, що змогли придбати обладнання з рекордною економією для державного бюджету. Вдалося заощадити 482 млн грн, або 47% вартості. Робимо все, аби якісна, доступна та безоплатна медична допомога була доступна кожному українцю. Тепер своє «домашнє завдання» мають доробити медзаклади: забезпечити готовність прийняти, змонтувати та запустити в роботу лінійний прискорювач. Кожен керівник онкоцентру взяв на себе відповідне зобов'язання на етапі, коли формувався розподіл. Крайній термін – травень наступного року. Ті, хто не зможе впоратись, обладнання не отримає», – наголосив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко під час селекторної наради з керівниками онкоцентрів, які мають одержати лінійні прискорювачі згідно з затвердженим розподілом, та обласних департаментів охорони здоров'я.

Міністр підкреслив, що важливо забезпечити поставки лінійних прискорювачів у всі онкоцентри до травня наступного року. Однак, враховуючи логістичні та організаційні процеси, це має відбуватися поступово, тому є необхідність, щоб певні медзаклади пришвидшили підготовку та могли розпочати отримання обладнання вже в грудні цього року.

«Успішна закупівля лінійних прискорювачів доводить, що Україна вийшла на якісно новий рівень забезпечення потреб пацієнтів. Адаптується про процедуру з найбільшою очікуваною вартістю в історії МЗУ. Попри всі складнощі нам вдалося забезпечити потреби онкологічних хворих в інноваційному обладнанні на рівні держави. Завдяки лінійним прискорювачам лікарі зможуть здійснювати точне, ефективне і персоналізоване лікування ракових пухлин із мінімальними побічними ефектами для пацієнтів», – розповів Едем Адаманов, генеральний директор ДП «Медичні закупівлі України».

Завдяки Harmony компанія Elekta зробила променеву терапію доступною практично для будь-якого центру. Нова функція FastTrack скорочує час підготовки пацієнта до 50%. У поєднанні з подальшим удосконаленням робочого процесу час для лікування можна скоротити до 25%, що уможливає надання високоякісної онкологічної допомоги більшій кількості пацієнтів. Найкращий у своєму класі багатостулковий коліматор забезпечує формування променя з роздільною здатністю 1 мм по всьому розміру поля 40x40 см, що забезпечує субміліметрову конформність навколо мішені пухлини. Вибір різноманітних енергій, методів лікування та методів візуалізації забезпечує універсальність, необхідну для лікування найпоширеніших показань, включно з раком молочної залози, легені, таза, голови та шиї.

За матеріалами <https://moz.gov.ua>

Порушення кісткового метаболізму при онкологічних захворюваннях: сучасний погляд

Ураження кісткової системи є поширеними ускладненнями злоякісних новоутворень і протипухлинного лікування. Метастази в кістках розвиваються при багатьох видах раку, особливо часто – при раку молочної, передміхурової залози та легені. Крім того, деякі види протипухлинної терапії можуть викликати остеопороз і патологічні переломи, тому ведення пацієнтів онкологічного профілю в аспекті профілактики уражень кісткової тканини є актуальним питанням сучасної медицини, яке об’єднує фахівців різних галузей. У рамках вебінару OsteoHub «Онкологічні захворювання та кісткова тканина: що необхідно пам’ятати?», який відбувся 26 вересня, президент Української асоціації остеопорозу, керівниця відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Наталія Вікторівна Григор’єва** та доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), лікар-онкохірург вищої категорії, кандидат медичних наук **Олексій Сергійович Зотов** обговорили нагальні питання лікування та профілактики уражень кісткової системи в онкохворих.



О.С. Зотов представив доповідь «Кісткові метастази і медикаментозно-індукований остеопороз при раку молочної залози: критерії діагностики, напрямки профілактики і лікування».

– Рак молочної залози (РМЗ) – найпоширеніше онкологічне захворювання у жінок. Метастази в кістках виникають майже у 70% випадків РМЗ. Крім того, часто метастазують у кістки рак передміхурової залози (РПЗ; до 85%), легені (40%), нирки (40%), а також

множинна міелома (96%; R. Coleman, 2006). Через високу поширеність РМЗ, РПЗ та раку легені пацієнти з цими захворюваннями можуть складати ≥80% від усіх пацієнтів з метастатичним ураженням кісток.

Відповідно до сучасних даних, більшість пухлин метастазує переважно в осьовий скелет, зокрема, хребет (87%), таз (63%), череп (35%) і ребра (77%), а також проксимальні відділи плечової та стегнової кістки (53%), зрідка – в дистальні кістки кінцівок (1%). Ця модель метастатичного поширення в кістки відображає розподіл червоного кісткового мозку, тканини з високим ступенем кровообігу, що містить гемопоетичні стовбурові клітини та активне мікрооточення, яке сприяє росту клітин.

Важливо зауважити, що актуальність проблеми ураження кісткової тканини при онкологічних захворюваннях для клініциста пов’язана з трьома аспектами: впливом метастатичного ураження на результати лікування, якість життя пацієнтів та економічним тягарем. Метастатичне ураження кісток спостерігається у 75% випадків РМЗ і РПЗ. Воно асоціюється з низькою п’ятирічною виживаністю, яка коливається між 22–25%, і невисокою медіаною виживаності – при РМЗ ≈ 2 років та РПЗ <40 міс. При раку легені ці показники ще нижчі та складають <6 міс.

Другий аспект проблеми – вплив на якість життя пацієнтів. Метастатичне ураження кісток призводить до патологічних переломів, потреби в променевому, хірургічному лікуванні, зумовлює хронічний болювий синдром та інші симптоми, що знижують якість життя пацієнта. Відповідно до міжнародних настанов, для позначення ускладнень, пов’язаних із кістковими метастазами, використовують термін «події, пов’язані з кістковою системою» (skeletal-related events, SRE). Приблизно 68% пацієнтів зі скелетними метастазами відчувають біль, а у 10–20% пацієнтів з метастатичним ураженням відбуваються патологічні переломи. Окрім того, пацієнти з ураженням кісток можуть мати симптоми, пов’язані з гіперкальціємією, такі як нудота, блювання, поліурія, слабкість м’язів, запор і сплутаність свідомості, а метастази в хребті можуть викликати неврологічний дефіцит. Важливо зазначити, що патологічний перелом часто може бути першою ознакою захворювання та першою ознакою, що спонукає до діагностики раку. У 3–4% пацієнтів з патологічними переломами первинне вогнище не виявляється.

Третій аспект проблеми – економічний тягар, а саме – вплив на ресурси охорони здоров’я. У США орієнтовні витрати, безпосередньо пов’язані з лікуванням пацієнтів із метастазами у кістках, перевищують 12,6 мільярда доларів на рік, що становить 17% від загальної вартості лікування раку. У 2012 році Medicare витратила 100 мільйонів доларів на лікарняні потреби, щоб покрити вартість профілактичної внутрішньої фіксації стегнової кістки при метастатичному ураженні кісток (K.L. Schulman, 2016). Наразі витрати системи охорони здоров’я України за цими показниками не обчислюються.

Таким чином, SRE зазвичай пов’язані зі зниженням мобільності та соціальної активності онкологічного пацієнта, погіршенням якості життя, зниженням виживаності, а також збільшенням витрат на систему охорони здоров’я.

Патофізіологія метастазування в кістки пов’язана з порушенням нормального балансу процесів резорбції та формування кісткової тканини. Нормальне фізіологічне моделювання кістки відбувається за участю остеокластів, що руйнують стару кісткову тканину, та остеобластів, які утворюють нову кістку на місці резорбції. Ці процеси перебувають у рівновазі. При метастатичному ураженні кісток цей баланс

порушується та формується порочне коло, яке включає кілька послідовних етапів.

- Пухлинні клітини, що метастазували в кістку, починають продукувати різні фактори, такі як паратиреоїдний гормоноподібний протеїн, інтерлейкін-6, простагландин E2, фактор некрозу пухлини та інші.

- Ці фактори стимулюють диференціювання й активність остеокластів, унаслідок чого відбувається підвищення експресії рецептора ядерного фактора-ліганду κВ (RANKL) остеобластами та іншими клітинами кісткового мікрооточення.

- RANKL активує свої рецептори на поверхні попередників остеокластів, стимулюючи їх дозрівання й активність. Активовані остеокласти починають інтенсивно руйнувати кісткову тканину.

- При резорбції з кісткового матриксу вивільнюються різні фактори росту, які стимулюють проліферацію пухлинних клітин.

- Пухлинні клітини під впливом цих факторів починають активніше рости, а також продукують ще більше протеїнів, що стимулюють остеокласти.

- Відбувається подальша активація порочного циклу – прискорення як остеолізу, так і прогресування пухлинного процесу.

При метастазах РМЗ кісткова тканина резорбується в основному власними нормальними клітинами. Пряма деградація кісткової тканини пухлиною спостерігається рідко, хоча клітини РМЗ здатні виробляти колагеназу й інші ферменти, що руйнують кістку.

Клінічно метастатичне ураження викликає біль і чутливість кісток. Діагноз часто не викликає труднощів, але може бути ускладнений у літніх пацієнтів через подібну клінічну картину при дегенеративних захворюваннях і остеопорозі. Для діагностики використовують методи дослідження структури кістки (рентгенографія, комп’ютерна томографія – КТ, магнітно-резонансна томографія – МРТ), засоби метаболічної та молекулярної візуалізації (дифузію-зв’язана МРТ, позитронно-емісійна томографія та одnofотонна емісійна КТ). Кожен з методів має переваги та недоліки. Так, звичайна рентгенографія є нечутливим методом для виявлення метастазів у кістках. Наприклад, щоб розпізнати деструктивне ураження трабекулярної кістки, вогнище має бути 1 см у діаметрі зі втратою близько 50% мінеральних речовин. КТ створює зображення з високою роздільною здатністю тканин і контрастністю. Деструкція кісток і склероз, а також будь-яке розширення м’яких тканин зазвичай легко візуалізуються. КТ особливо корисна для локалізації уражень перед проведенням біопсії. Однак неможливо провести диференціацію між метаболічно активними та неактивними ураженнями кісток, що обмежує використання цього методу для оцінювання ефективності лікування. При МРТ метастаз візуалізується безпосередньо, на відміну від непрямих змін, які спостерігаються при рентгенографічному або радіонуклідному скануванні кісток. МРТ є більш чутливою, ніж скантиграфія кісток, для виявлення метастазів у хребті та необхідна для прийняття рішень щодо лікування пацієнтів із компресією спинного мозку. Саме тому вона визначається як золотий стандарт діагностики SRE, забезпечуючи 96,5% чутливість та 100% специфічність діагностики (O.I. Arolikhin, 2015).

Як додатковий метод діагностики SRE можна використовувати маркери кісткового метаболізму, а саме – маркери формування кістки (BALP, OC, PINP, PICP), маркери резорбції кістки колагенові (PYD, DPD, Нур, СТХ-1, NTX-1, HELP) та неколагенові (BSP, TRAcP, Cathepsins). За даними сучасних досліджень маркери резорбції кісток можна застосовувати для прогнозування швидкості втрати кісткової маси, ризику прогресування захворювання і виникнення переломів у пацієнтів з остеолітичними ускладненнями. Проте маркери резорбції кісток, які були б статистично значущими предикторами прогнозу захворювання або відповіді на терапію, поки не знайдені. Важливо зазначити, що чутливість і специфічність маркерів кісткового метаболізму є низькою, вони не мають чітких показань до рутинного використання при спостереженні за станом пацієнтів, тому ними можна послуговуватися як додатковим методом діагностики SRE.

Важливим моментом ведення пацієнтів онкологічного профілю є проведення біопсії при виявленні ураження кісткової тканини. У цьому питанні є розбіжності навіть у рекомендаціях Європейського товариства медичної онкології

(ESMO). Так, у настанові ESMO з діагностики, стадіювання і лікування пацієнок з метастатичним РМЗ (2021 р.) зазначено, що біопсії кісткових метастазів слід уникати, коли це можливо, через технічні обмеження виявлення біомаркерів у декальцинованих тканинах (A. Gennari et al., 2021). Натомість у настанові ESMO «Здоров’я кісток при раку» (Bone health in cancer, 2020 р.) наголошується, що коли захворювання проявляється метастатичним ураженням кількох органів, потреба в (морфологічній) верифікації ураження кісток менш важлива. Проте біопсія підозрілих щодо метастатичного ураження ділянок кісток може бути доцільною при виявленні кісткових уражень, особливо при незначній кількості уражень, або коли результати методів візуалізації є сумнівними. Біопсію підозрілої зони слід виконувати під контролем КТ, коли це можливо, і з подальшою патологічною оцінкою спеціалістом, що має досвід роботи з кістковою тканиною. Біопсія також дає можливість повторно оцінити біомаркери, на яких може ґрунтуватись майбутня терапія (R. Coleman, 2020).

Сучасні стратегії лікування метастазів у кістках передбачають кілька напрямів. При веденні пацієнтів онкологічного профілю важливо пам’ятати, що метастазування у кістки є проявом дисемінації пухлини. Тому першим пунктом в терапії SRE є протипухлинне лікування, що включає хіміотерапію (ХТ), ендокринну терапію (ЕТ) або променеву терапію. Другим напрямком лікування метастазів у кістках є усунення болювого синдрому. Так, майже 70% пацієнтів з метастазами в кістках відчувають хронічний біль, який значно впливає на якість життя. Тому аналгезія – важлива складова комплексного лікування пацієнтів цього профілю. Третім напрямком може бути хірургічне втручання, спрямоване на стабілізацію метастазів у хребті з метою запобігання компресії спинного мозку. Четверта складова комплексної терапії пацієнтів передбачає застосування остеомодифікуючих агентів.

Бісфосфонати – остеомодифікуючі агенти, що пригнічують активність остеокластів та уповільнюють резорбцію кісткової тканини. За структурою бісфосфонати є аналогами пірофосфату ендегенної кісткової матриці, в яких атом кисню заміщений атомом вуглецю. Це необхідно для зв’язування гідроксиапатиту. Наявність або відсутність атома азоту в бічному ланцюзі різних бісфосфонатів визначає їх активність і побічні реакції, а гідроксильний залишок забезпечує спорідненість до кристалів кальцію і мінеральної речовини кісткової тканини. Механізм дії бісфосфонатів полягає в порушенні кількох важливих етапів метаболізму остеокластів, пригнічненні їх активності та дозрівання, а також активації апоптозу. Крім того, бісфосфонати порушують адгезію пухлинних клітин до кісткового матриксу, гальмують їх міграцію, інвазію й ангіогенез.

Визначають два основні класи бісфосфонатів: безазотисті (етидронат, клондронат, тилудронат) та азотовмісні (алендронат, ібандронат, памідронат, золедронат). Окрім того, препарати також поділяють залежно від способу застосування на внутрішньовенні та пероральні. При кісткових метастазах РМЗ встановлена більша ефективність внутрішньовенних бісфосфонатів у зниженні ризику скелетних ускладнень порівняно з пероральними.

Роль бісфосфонатів у лікуванні метастазів у кістках полягає у впливі на декілька ланок: зменшення болювого синдрому, покращення якості життя, лікування гіперкальціємії та запобігання або відтермінування розвитку кісткових метастазів і патологічних переломів. Дані сучасних рандомізованих клінічних досліджень з використання памідронату протягом 2 років додатково до ХТ або ЕТ у пацієнок з РМЗ і принаймні одним літичним метастазом у кістках продемонстрували, що бісфосфонати можуть знизити частоту подій з боку кісток більш ніж на 1/3 та збільшити середній час до появи першого SRE майже на 50%. Золедронат досяг попередньо встановленого критерію не меншої ефективності, ніж памідронат; в подальшому аналізі було доведено, що він на 20% більше знижує ризик SRE порівняно з памідронатом. Ібандронат виявився подібним щодо часу затримки першої події SRE та є пероральною альтернативою парентеральному лікуванню.

Відповідно до сучасних настанов, алгоритм ведення пацієнта з кістковими метастазами першочергово передбачає оцінювання стану, зокрема з’ясування того, чи є це множинні метастази, чи олігометастатична хвороба. В останньому випадку необхідно оцінити, чи наявне у пацієнта велике позаскелетне поширення пухлини, а також очікувану тривалість життя. Наступним етапом є призначення остеомодифікуючих агентів – золедронату у стартовій дозі 4 мг через кожні 4 тижні протягом 3–6 міс із подальшим переходом на застосування золедронату через кожні 12 тижнів. При наявності у пацієнта множинних метастазів можлива терапія деносумабом з інтервалом введення 3 міс.

При неможливості лікування з кістковими метастазами важливо також враховувати, що пригнічення резорбції кісткової тканини остеомодифікуючими агентами може викликати гіпокальціємію. Тому рекомендовано контролювати рівень кальцію, особливо протягом перших кількох місяців лікування.

За потреби призначають прийом кальцію для забезпечення його адекватного споживання 1000-1200 мг на день. Перед лікуванням важливо також визначити рівень вітаміну D. При дефіциті останнього рекомендовано коригувати його вміст пероральним прийомом вітаміну D₃.

Подальше ведення пацієнтів з кістковими метастазами передбачає обов'язкове оцінювання ефективності терапії. Відповідно до останніх оновлень рекомендацій, сканування кісток слід виконувати після 4-6 курсів ХТ або 2-6 міс ЕТ (NCCN, 2023). Важливо зазначити: метастази в кістках розміром 10 мм (переважна більшість) без утворення м'яких тканин вважаються такими, що не підлягають вимірюванню. Склероз літичних метастазів без рентгенологічних ознак нових уражень вважають регресуванням пухлини. Невизначеними знахідками є склероз у ділянці, яка раніше була нормальною. Це може означати прогресування захворювання, але також може відображати загоєння всередині ураження, яке було на початку лікування, але не візуалізувалося на рентгенограмі. Використання сцинтиграфії кісток для оцінювання відповіді на терапію завжди було дискусійним моментом, оскільки цей метод завжди ненадійний за переваження літичних метастазів. Після початку терапії процеси оновлення кістки викликають збільшення поглинання радіофармапрепарату. Дослідження, виконане під час цієї фази, ймовірно, покаже підвищену інтенсивність у відомих метастазах і візуалізує раніше не видимі ураження, оскільки вони були невеликими або чисто остеолітичними. Ця «реакція спалаху» може сприяти неправильній оцінці лікування і призвести до передчасного його припинення.

маркери кісткового метаболізму, що відображають активність резорбції та формування кістки, проте їх чутливість і специфічність обмежені (M. Lorentzon, 2019). Також з метою оцінювання абсолютного 10-річного ризику основних остеопоротичних переломів доцільно використовувати калькулятор FRAX – клінічний калькулятор оцінювання ризику великих остеопоротичних переломів загалом і переломів стегнової кістки зокрема.

Пацієнти онкологічного профілю стикаються зі специфічними викликами, пов'язаними зі зниженням щільності кісток внаслідок отримання протипухлинної терапії. Враховуючи патофізіологію ураження при СТІВЛ та супутні фактори, які призводять до порушення кісткового метаболізму, прискороної втрати кісткової маси та міцності кісток, терапія має включати не лише застосування препаратів кальцію та вітаміну D для оптимізації балансу кальцію, а й антирезорбтивні препарати, зокрема бісфосфонати, для пригнічення остеокластичної резорбції кісток.

Бісфосфонати визначаються як препарати першої лінії у лікуванні системного остеопорозу (R. Eastell, 2019). Найвідомішими представниками бісфосфонатів, які застосовуються у лікуванні остеопорозу, є золедронат, ризедронат, ібандронат та алендронат. Механізм їх дії пов'язаний із пригніченням остеокластичної резорбції кістки, тобто ці засоби сповільнюють руйнування кісткової тканини. Сучасні рекомендації регламентують їх призначення при остеопорозі, пацієнтам із високим ризиком переломів і низькою мінеральною щільністю кісткової тканини, при СТІВЛ, пацієнтам, які отримують лікарські препарати або мають супутній стан, що супроводжується високим ризиком

впливу на кісткову тканину. Сьогодні на фармацевтичному ринку доступні дві форми бісфосфонатів – для ін'єкційного та перорального застосування. Обираючи форму бісфосфонату та його дозу, лікар враховує важливі фактори, такі як стан пацієнта, ступінь втрати кісткової маси, супутні медичні стани й індивідуальні потреби пацієнта.

За сучасними даними бісфосфонати, зокрема ібандронат, забезпечують високий антирезорбційний ефект та пригнічення кісткової деструкції, що відповідно знижує ризик остеопоротичних переломів. Перевагою ібандронату перед іншими антирезорбтивними препаратами є високий профіль ниркової безпеки, наявність пероральної форми та можливість застосування 1 раз на місяць (пероральна форма) чи 1 раз на 3 міс (ін'єкційна форма).

Отже, лікування метастатичного ураження кісток і СТІВЛ вимагає комплексного підходу з урахуванням стадії та поширеності пухлинного процесу, вираженості кісткових уражень та супутньої патології. Ключовими є своєчасне призначення патогенетичної терапії для профілактики ускладнень і контроль її ефективності. Бісфосфонати – препарати вибору для профілактики та лікування уражень кісткової тканини при остеопорозі, високому ризику переломів і низькій мінеральній щільності кісткової тканини, при СТІВЛ, під час прийому певних лікарських засобів або при супутньому стані, що супроводжується високим ризиком ушкоджувального впливу на кісткову тканину.

Підготувала **Анна Хиць**

3



Н.В. Григор'єва у доповіді «Менеджмент остеопорозу у хворих з онкологічною патологією: на що звернути увагу?» детально проаналізувала ведення пацієнтів із втратою кісткової тканини, спричиненою лікуванням раку (Cancer Treatment-Induced Bone Loss, СТІВЛ).

– Остеопороз – системне захворювання скелета, яке характеризується низькою кістковою масою та погіршенням мікроархітектури кісткової тканини з подальшим збільшенням

крихкості кісток і ризику переломів. За сучасними даними, приблизно в кожній третій жінки віком ≥ 65 років трапляється щонайменше один перелом кісток. Така частота викликана остеопоротичними змінами в кістковій тканині. Ризик остеопоротичних переломів у віці 50 років у жінок становить 39,7%, у чоловіків – 13,1%. Ці показники ризику стосуються загальної когорти пацієнтів, тоді як пацієнти онкологічного профілю є групою ризику втрати кісткової тканини.

СТІВЛ – побічний ефект лікування раку, який також спричиняє втрату кісткової маси та супроводжується підвищеним ризиком переломів. Механізми, що зумовлюють цей стан, включають медикаментозно-індукований гіпогонадизм, дію ХТ та променевої терапії, які можуть призводити до зниження кісткової маси. Важливо зазначити, що медикаментозно-індукований остеопороз і СТІВЛ не є тотожними поняттями, оскільки не у всіх випадках можливе підтвердження наявності остеопорозу в онкопацієнтів, тоді як втрата кісткової тканини чітко прослідковується.

У жінок, які отримують протипухлинну терапію, втрата кісткової тканини значно зростає порівняно з жінками з ранньою менопаузою і набагато більше, ніж у чоловіків, складаючи понад 7%. Що стосується пацієнтів чоловічої статі з супутнім РПЗ, то протипухлинна терапія також призводить до прогресивного зростання ризику переломів. За даними A. Wang та співавт. (2015), андрогендеприваційна терапія достовірно пов'язана з підвищеним ризиком будь-яких переломів і переломів стегнової кістки, що потребують госпіталізації. Згідно з результатами іншого дослідження, представленими на віртуальній щорічній зустрічі Товариства гінекологів-онкологів (Society of Gynecologic Cancer, SGO), жінки у віці 65 років або молодші, які перенесли хірургічне втручання й ад'ювантну ХТ з приводу раку статевих органів, мають підвищений ризик розвитку остеопенії й остеопорозу вже через 1 рік після лікування (J. Sobeski, 2020). Важливо також зазначити, що хоча РМЗ і РПЗ є гендернозалежними захворюваннями, обидва стани мають спільні аспекти розвитку остеопорозу і можуть потребувати схожого підходу до діагностики та лікування. Тобто необхідний особливий підхід до ведення пацієнтів онкологічного профілю (незалежно від статі), які отримують терапію з високим ризиком негативного впливу на кісткову тканину (гормонотерапію, високі дози глюкокортикостероїдів, ХТ тощо) з можливістю профілактики остеопорозу.

Основним методом виявлення остеопорозу є двохенергетична рентгенівська денситометрія (ДРА), оскільки цей метод дозволяє кількісно оцінити мінеральну щільність кісткової тканини та виявити остеопороз до настання переломів. У рекомендаціях Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (The International Society For Clinical Densitometry) щодо вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини зазначено, що вживання лікарських засобів з високим ризиком впливу на кісткову тканину та наявність хвороби або стану, пов'язаного із втратою кісткової тканини, є показаннями для дослідження мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою ДРА. Додатково можуть визначатися біохімічні

БОНАБЛАСТ

Ібандронова кислота

ВІСТА

НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ
WWW.VISTA-MEDICLUB.COM
WWW.MISTRAL-CAPITAL

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕННЯХ



РОЛЬ ОСТЕОМОДИФІКУЮЧИХ АГЕНТІВ ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (РМЗ)¹

- запобігання метастазуванню та покращенню виживання
- запобігання втраті кісткової маси, викликаної терапією раку
- додатковий підхід в лікуванні – сприяє зменшенню болю в кістках
- лікування злоякісної гіперкальціємії

Рекомендації ESMO під час застосування остеомодифікуючих агентів при РМЗ¹

- Рекомендується починати прийом золедронату або деносумабу всім пацієнткам з раком молочної залози з метастазами в кістках, незалежно від симптоматики [I, A]
- Застосування бісфосфонатів слід розпочинати при діагностиці кісткових метастазів і продовжувати протягом усього перебігу захворювання [III, A]
- Після щомісячного застосування золедронату протягом 3-6 місяців, лікування можна проводити з інтервалом 12 тижнів [I, B]
- Рекомендується прийом вітаміну D з достатнім споживанням кальцію протягом усього курсу лікування [I, A]
- Крім внутрішньовенного застосування золедронату або ібандронату з встановленим інтервалом, можна розглядати щоденний прийом таблетованого ібандронату



ІНФОРМАЦІЯ

Українці можуть пройти безкоштовні генетичні дослідження для лікування раку



Передові технології лікування раку в Україні стають доступнішими. Відтепер пацієнти з раком грудної залози та раком яєчника можуть замовити безоплатне тестування на виявлення мутацій генів BRCA1 та BRCA2 у Медичній лабораторії CSD LAB.

Складність лікування онкологічної патології полягає в тому, що кожна пухлина унікальна і містить індивідуальну комбінацію генетичних порушень. Саме вони визначають її агресивність та відповідь на терапію. І тому важливо, щоб персоналізована онкологія стала реальністю в Україні.

Медична лабораторія CSD LAB вже не вперше реалізує проєкт, спрямований на розширення доступності новітньої діагностики для пацієнтів. Відтепер пацієнти з раком грудної залози та яєчника можуть замовити безоплатне тестування на виявлення мутацій генів BRCA1/2 в Медичній лабораторії CSD LAB.

Для чого призначається тестування на мутації BRCA пацієнтам з раком грудної залози?

Для пацієнтів з діагностованим раком грудної залози тестування на наявність мутацій у генах BRCA1 та BRCA2 рекомендовано проводити ще на етапі встановлення діагнозу. Адже саме інформація про наявність мутацій у цих генах допомагає визначити чутливість до таргетної терапії. Це дозволяє обрати відповідну схему хіміотерапії, а також персоналізовано підійти до вибору обсягу хірургічного лікування, що також безпосередньо може залежати від BRCA-статусу пухлини.

Для чого призначають тестування на мутації BRCA пацієнткам із раком яєчника?

Відповідно до міжнародних рекомендацій – Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) та Міжнародної федерації акушерів та гінекологів (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) – мутації генів BRCA1/2 є найважливішим біомаркером, який використовують для планування лікування пацієнток з раком яєчника. Інформація про наявність мутацій у цих генах допомагає визначити чутливість до таргетної терапії, а також обрати відповідну схему хіміотерапії.

Як пройти безкоштовне дослідження?

Завдяки підтримці партнерів Медична лабораторія CSD LAB впроваджує проєкт з безоплатного генетичного тестування для пацієнтів з раком грудної залози та раком яєчника. У рамках проєкту пацієнти мають можливість безкоштовно пройти тестування MyGene BRCA1/2 (NGS, скринінг спадкових мутацій, кров, Illumina) для визначення тактики подальшого лікування.

Для участі у проєкті слід перейти за посиланнями та дізнатися, як пройти безкоштовне тестування на мутації BRCA1/2:

- для пацієнтів з раком грудної залози: <https://csd.im/0b86>;
- для пацієнтів з раком яєчника: <https://csd.im/3m8g>.

НОВИНИ

Нобелівська премія-2023 з фізіології та медицини

2 жовтня Нобелівський комітет оголосив лауреатів щорічної премії з медицини й фізіології. Ними стали Каталін Каріко та Дрю Вайсман «за відкриття модифікації нуклеозидних основ, які дозволили розробити ефективні мРНК вакцини проти COVID-19». Їх відкриття мали вирішальне значення для подолання пандемії, що почалася у 2020 році.



Новаторські дослідження вчених не тільки докорінно змінили наше розуміння того, як мРНК взаємодіє з імунною системою, а і сприяли швидким темпам розроблення вакцин під час однієї з найбільших загроз для здоров'я людини в наш час.

Протягом багатьох років премія з медицини увінчувала новаторські відкриття, такі як рентгенівське випромінювання, пеніцилін, інсулін і ДНК, а також ставала нагородою за вивчення шкоди лоботомії та інсектицидних властивостей ДДТ. Цьогоріч головними претендентами (на думку наукових репортерів) на здобуття нагороди були кілька дослідників: Каталін Каріко та Дрю Вайсман, Кеван Шоката, Станіслав Лейблер і Майкл Еловіц.

Кеван Шоката – американський біолог, який з'ясував, як блокувати ген раку KRAS, що лежить в основі третини онкологічних захворювань, включно з пухлинами легень, товстої кишки та підшлункової залози, які складно лікувати. На його думку, Т-клітинна терапія раку і робота з мікробіомом

людини є важливими напрямками розвитку сучасної доказової медицини. Станіслав Лейблер і Майкл Еловіц мали шанс на отримання премії за роботу над синтетичними генними ланцюгами, яка стала підґрунтям галузі синтетичної біології. Це дозволяє вченим переробляти організми, створюючи нові здібності для тіла. Але це поле дослідження може розглядатися як суперечливе, адже викликає певні етичні питання.

Список лауреатів Нобелівської премії з медицини за останні 5 років:

2022: шведський палеогенетик Сванте Паабо за відкриття геномів вимерлих гомінідів та еволюції людини;

2021: американський дует Девід Джуліус і Ардем Патапутян за відкриття шкірних рецепторів, що сприймають тепло та холод;

2020: американці Харві Альтер і Чарльз Райс разом із британцем Майклом Гоутоном за відкриття вірусу гепатиту С, що призвело до розробки чутливих аналізів крові та протівірусних препаратів;

2019: Вільям Келін і Грег Семенза зі США та Пітер Реткліфф із Великої Британії за створення основи нашого розуміння того, як клітини реагують і адаптуються до різного вмісту кисню;

2018: імунологи Джеймс Еллісон зі США та Тасуку Хондзо з Японії за те, що з'ясували, як «відпустити гальма» імунної системи, щоб вона могла ефективніше атакувати ракові клітини.

За матеріалами <https://www.nobelprize.org>

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Кардіоонкологічний синдром

О.О. Ковальов 5-7

Едоксабан для лікування

онкоасоційованої венозної тромбоемболії

Результати рандомізованого дослідження

Hokusai VTE Cancer 17

Асцит, пов'язаний

зі злюкисними новоутвореннями,

у пацієнтів, що отримують паліативну допомогу:

прогностичний факторний аналіз 20

Клінічні рекомендації щодо лікування

дорослих онкологічних пацієнтів

із тривогою та депресією 22-25

Роль мікробіологічного моніторингу

у визначенні мікробного пейзажу

та поширеності антибіотикорезистентних мікроорганізмів

А.І. Алексєєва 27

Внутрішньостравохідні стенти

та їх роль у лікуванні

захворювань стравоходу

Ю.М. Кондрацький, О.Ю. Добржанський 31

Розчини людського альбуміну

в інтенсивній терапії 42

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Як війна вплинула

на онкологічну допомогу в Україні 9

В Україні створено застосунок

для родичів онкопацієнтів 10

Українці можуть пройти безкоштовні

генетичні дослідження

для лікування раку 14

Фундаментальні та трансляційні

кардіоонкологічні дослідження

у Запорізькому державному

медико-фармацевтичному університеті

М.Ю. Колесник, Л.П. Шаравара, К.О. Ковальов та ін. 15

Рожевий жовтень

Міжнародний місяць боротьби

з раком молочної залози 32

Передова променева терапія

37

Фундаментальні та трансляційні кардіоонкологічні дослідження у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті



Уряди країн – членів Організації об'єднаних націй і Всесвітня організація охорони здоров'я заявили, що до 2030 року планують скоротити на 1/3 смертність від чотирьох основних захворювань, які становлять головну загрозу людству (рак, серцево-судинні, респіраторні хвороби, діабет). Передбачається, що цього можна досягти за допомогою первинної профілактики, а саме – усунення відомих факторів ризику, до яких належать куріння, вживання алкоголю, нездорове харчування, адинамія, забруднення атмосферного повітря, а також завдяки скринінгу.

За 7 років до прогнозованого досягнення заявленої мети від неінфекційних захворювань у країнах із низьким і середнім рівнем доходу продовжують помирати понад 40 млн людей на рік, що становить 75% смертей у світі. Згідно з глобальними оцінками, з 2011 по 2030 рік лише через хронічні неінфекційні захворювання втрачено людства становитимуть приблизно 47 трлн доларів США (понад 2 трлн доларів на рік). Було підраховано, що інвестиції у профілактику неінфекційних захворювань із розрахунку лише 1 долар на людину на рік у найближчі 10 років можуть врятувати 8 млн життів і заощадити 350 млрд доларів США.

Незважаючи на те що розвитку багатьох серцево-судинних і близько 40% онкологічних захворювань можна запобігти, протягом двох останніх десятиліть фінансування медичних профілактичних програм у більшості країн не перевищувало 1-2% від загальних витрат на охорону здоров'я. Спроби впровадити програми профілактики й онкологічного скринінгу в Україні були перервані пандемією COVID-19 та війною.

Доктор медичних наук, професор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету М.Ю. Колесник



Розроблення єдиної програми ранньої діагностики серцево-судинних та онкологічних захворювань є перспективним напрямом сучасної профілактичної медицини. Спільні фактори ризику, схожі молекулярні механізми атерогенезу та канцерогенезу дозволяють об'єднати зусилля вчених і лікарів різних спеціальностей навколо нової науки кардіоонкології, що збільшує ефективність досліджень та дозволяє отримувати швидкі практичні результати.

Зв'язок між серцево-судинними й онкологічними захворюваннями стає дедалі очевиднішим. Порівняно із загальною популяцією в осіб, які перенесли рак, існує високий ризик виникнення ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом коронарних артерій, включаючи ішемічну хворобу серця, стенокардію й інфаркт міокарда.

Тому сьогодні як ніколи клініцистам потрібний простий неінвазивний прогностичний тест, який можна було б використовувати у великій кількості людей групи ризику. Таким тестом є вимірювання вмісту кальцію в коронарних артеріях, що здійснюється за допомогою мультидетекторної комп'ютерної томографії та шкали Агатстона (рис. 1). Вміст кальцію є чутливим кількісним маркером і предиктором серцево-судинних подій. Ризик розвитку ішемічної хвороби серця та інсульту низький, коли рівень кальцію дорівнює нулю. Імовірність розвитку захворювання збільшується майже у 5 разів, коли цей показник перевищує 400.

Однак наявність кальцію в коронарних судинах може свідчити не лише про ризик серцево-судинних захворювань. За даними популяційного дослідження MESA (2022), індекс коронарного кальціозу понад 400 асоціюється із вдвічі вищим ризиком виникнення раку легень та колоректального раку [1]. Ці результати підтверджуються даними низьки інших наукових досліджень, у тому числі проведених у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті (ЗДМФУ).



Рис. 1. Наявність кальцію в коронарних судинах у чоловіка віком 51 рік без симптомів

Сьогодні спільна програма профілактики серцево-судинних та онкологічних захворювань починає активно розвиватися. Хорошим прикладом таких спільних дій є програма скринінгу раку й атеросклерозу, започаткована в Університетській клініці ЗДМФУ. У цьому кардіоонкологічному проєкті застосовуються технічні можливості сучасної багато-профільної лікарні та науковий потенціал співробітників університету.

Одночасний скринінг раку легень й атеросклерозу коронарних артерій проводиться за допомогою низькодозної комп'ютерної томографії грудної клітки та виявлення кальцію в коронарних артеріях, а при необхідності також за допомогою віртуальної коронарографії з 3D-реконструкцією просвіту судин (рис. 2).

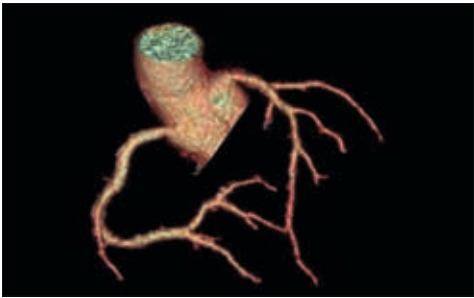


Рис. 2. Тривимірна модель коронарного русла за результатами віртуальної коронарографії

Ця технологія дозволяє визначати не тільки дрібні паренхіматозні вогнища в легенях (карцинома *in situ* або мінімально інвазивна карцинома), але також оцінювати ступінь розвитку асимптомного коронарного атеросклерозу та прогнозувати імовірність виникнення інфаркту міокарда. Верифікація виявлених безсимптомних вогнищ у легенях проводиться за допомогою відомого алгоритму. Пацієнтам із масивним коронарним атеросклерозом виконується віртуальна коронарографія та за необхідності – стентування артерій [2].

Виходячи з концепції спільного патогенезу атеросклерозу та раку, ідеологію профілактичних і скринінгових обстежень було переглянуто. Якщо при ультразвуковому доплерографічному дослідженні сонних артерій визначають наявність атеросклеротичних бляшок, пацієнту пропонується пройти колоноскопію для виявлення можливих аденоматозних поліпів. І навпаки, після визначення карциноми товстої кишки пацієнту проводять скринінгове обстеження з метою виявлення асимптомного субклінічного атеросклерозу на підставі вивчення наявності кальцію в коронарних артеріях. Така тактика, що ґрунтується на результатах раніше проведених світових епідеміологічних досліджень [3], може змінити парадигму онкологічного скринінгу та розширити показання для його використання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця й атеросклерозом.

Кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної гігієни та екології ЗДМФУ Л.П. Шаравара

Важливим напрямом кардіоонкологічної програми стали популяційні дослідження у Науково-дослідному інституті медико-екологічних проблем ЗДМФУ. У лабораторії з вивчення впливу забрудненого довкілля на здоров'я людини досліджують атмосферні канцерогени воєнного часу, що дозволить розробити рекомендації щодо створення системи медико-екологічного моніторингу, профілактики серцево-судинних та онкологічних захворювань у населення України під час та після війни. Найближчими роками це матиме особливо велике значення для мешканців прифронтового міста Запоріжжя й інших східних областей нашої країни.



Л.П. Шаравара протягом кількох років, у тому числі під час війни, вивчає склад твердих часточок в атмосферному повітрі прифронтового міста Запоріжжя



Електронна мікроскопія: такий вигляд мають неорганічні кластерні фрактальні наночасточки діаметром 3000 мікрон, які здатні проникати з альвеол людини у кровообіг і викликати запалення у різних органах. Такі кластери в атмосферному повітрі є причиною серцево-судинних, онкологічних і багатьох інших хронічних дегенеративних захворювань

Кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології ЗДМФУ М. Ісаченко

Фундаментальні й трансляційні дослідження загальних патофізіологічних механізмів серцево-судинних та онкологічних захворювань проводяться в лабораторіях Інституту клінічної



Ректор ЗДМФУ, професор Ю.М. Колесник і народний депутат Верховної Ради України В.А. Зуб у Навчально-науковому медико-лабораторному центрі університету, де проводяться фундаментальні та трансляційні кардіоонкологічні дослідження

патології людини ЗДМФУ. Це дає змогу вивчати складні відношення між атеросклерозом і раком на молекулярному рівні з використанням електронної мікроскопії, геномних, транскриптомних, протеомних і метаболомних методів.



М. Ісаченко в лабораторії морфометричних, гістохімічних і денситометричних вимірювань Навчально-наукового медико-лабораторного центру ЗДМФУ за процесом аналізу флюоресцентних зображень клітин

Кандидат медичних наук, засновник і директор Благодійного фонду «Світ проти раку» К.О. Ковальов



Ініціатива Благодійного фонду «Світ проти раку» щодо створення спільних медико-біологічних проєктів для профілактики головних хвороб людської цивілізації сьогодні втілюється у реальність завдяки науковій і практичній платформі ЗДМФУ.

Подібні спільні програми повністю відповідають операційному плану Національної стратегії контролю онкологічних захворювань, яку розробило та затвердило Міністерство охорони здоров'я України. Ця стратегія передбачає у тому числі «забезпечення конкурсної підтримки у проведенні фундаментальних та прикладних наукових досліджень, пов'язаних з епідеміологією онкологічних захворювань та оцінкою економічної ефективності профілактики, ранньої діагностики, лікування, реабілітації та паліативної допомоги» онкологічним пацієнтам.

Фундаментальні та трансляційні кардіоонкологічні дослідження мають велику перспективу в Україні. Але ми розуміємо, що під час війни, коли можливості та ресурси держави обмежені, фінансування програм профілактики та скринінгу раку є великою проблемою.

Благодійний фонд «Світ проти раку», створений у Запоріжжі під час війни, планує допомагати розвивати наукові фундаментальні та прикладні дослідження серцево-судинних і онкологічних захворювань, які проводиться в ЗДМФУ.

Ми сподіваємося, що міжнародні наукові організації, які також зацікавлені у дослідженнях, наприклад, Альянс боротьби з неінфекційними захворюваннями (NCD), Європейська протиракова організація (ECO), Міжнародна протиракова спілка (UICC), програми грантів Horizon, EU4Health, AACR можуть частково взяти на себе фінансування таких проєктів.

Якщо ми хочемо, щоб завтра Україна жила без раку, треба діяти сьогодні. Роль наукових досліджень для досягнення цієї мети є найважливішою.

Література

- Dzaye O., Bering P., Dardari Z.A., Mortensen M.B., Marshall C.H., Nasir K., Budoff M.J., Blumenthal R.S., Whelton S.P., Blaha M.J. Coronary artery calcium is associated with increased risk for lung and colorectal cancer in men and women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022 Apr 18; 23(5): 708-716. doi: 10.1093/ehjci/jeab099. PMID: 34086883; PMCID: PMC9016360.
- Wang S.C., Schulman-Marcus J., Fantauzzi J., Bevington T., Sayegh A., Lee E., Ata A., Kambam M., Sidhu M., Lyubarova R. Colon cancer laterality is associated with atherosclerosis and coronary artery disease. J Gastrointest Oncol. 2019 Feb; 10(1): 30-36.
- Kim H., Cho Y.J., Kim Y.A., Gwak S.G. Association between Colorectal Adenoma and Carotid Atherosclerosis in Korean Adults. Int J Environ Res Public Health. 2018 Dec 6; 15(12): 2762.

ЕДОКСАКОРД

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



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



Едоксабан для лікування онкоасоційованої венозної тромбоемболії

Результати рандомізованого дослідження Hokusai VTE Cancer

Венозна тромбоемболія, асоційована з онкологічним захворюванням, – поширене ускладнення при злоякісних новоутвореннях. У рандомізованому відкритому дослідженні Hokusai VTE Cancer продемонстровано, що прийом едоксабану був не менш ефективним, ніж підшкірні ін'єкції дальтепарину, за впливом на ризик розвитку несприятливих наслідків, включених в основний комбінований показник частоти розвитку рецидивів венозних тромбоемболій або значущих кровотеч.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) – поширене ускладнення онкологічних захворювань і протипухлинної терапії [1, 2]. Лікування ВТЕ, асоційованої з онкологічним захворюванням, є складним завданням, а ризики рецидиву тромбозу та кровотечі у пацієнтів онкологічного профілю вищі, ніж у загальній популяції хворих. Рецидив тромбозу та кровотечі – ключові ускладнення при веденні пацієнтів цього профілю, оскільки вони мають пряму асоціацію зі смертністю та захворюваністю і можуть також впливати на лікування та збільшувати ризик госпіталізації пацієнтів.

У попередніх дослідженнях, які включали пацієнтів з ВТЕ, асоційованою з онкологічним захворюванням, частота рецидивного тромбозу була нижчою при 6-місячному лікуванні низькомолекулярним гепарином (НМГ), ніж антагоністами вітаміну К, а ризик кровотечі при обох видах терапії був зіставним [4, 5]. Отже, відповідно до сучасних клінічних рекомендацій, у таких випадках вважається об'єктивним застосування НМГ [6-8]. Однак відкритим залишається питання, якою мірою така терапія ефективна після 6 міс; крім того, таке лікування незручне, оскільки передбачає щоденні підшкірні ін'єкції, що обмежує використання такої тактики [9, 10].

Застосування прямих пероральних антикоагулянтів (ПрПАК) не менш ефективне для лікування хворих із ВТЕ і сприяє меншій частоті розвитку значущих кровотеч [11, 12]. Однак до сьогодні не встановлено ефективності і безпеки застосування ПрПАК порівняно з тривалим використанням НМГ для лікування хворих із ВТЕ, асоційованою з онкологічним захворюванням.

Метою дослідження Hokusai VTE було порівняти застосування двох режимів антикоагулянтної терапії – ПрПАК або НМГ – протягом щонайменше 6 міс і до 12 міс із метою перевірки об'єктивності застосування антикоагулянтної терапії довше 6 міс.

Структура дослідження

Hokusai VTE – міжнародне багатокентрове відкрите рандомізоване дослідження. Медіана тривалості спостереження в групі едоксабану становила 211 днів (міжквартильний діапазон – МКД – 76-357 днів), у групі дальтепарину – 184 дні (МКД 85-341 день; $p=0,01$).

Пацієнти

У дослідження включали дорослих хворих за наявності у них гостро виниклого тромбозу глибоких вен (як з клінічними проявами, так і з виявленими під час обстеження) з локалізацією в підколінній, стегновій, клубовій або нижній порожнистій вені; за наявності гостро виниклої емболії легеневої артерії із залученням сегментарних або проксимальних легеневих

артерій. Відповідно до протоколу вимагалось, щоб у клініциста був намір застосувати НМГ протягом щонайменше 6 міс.

Для включення в дослідження у пацієнта мало бути підтверджене онкологічне захворювання в активній формі або рак, діагностований протягом попередніх 2 років, за винятком базальноклітинного чи плоскоклітинного раку шкіри. Вважалося, що у хворого активна форма раку, якщо рак був діагностований упродовж попередніх 6 міс, також у разі рецидиву раку, місцево-поширеного чи метастатичного раку; або у разі злоякісних гематологічних захворювань, за яких не досягнуто повної ремісії.

Рандомізація та традиційне лікування

Пацієнти, які відповідали критеріям включення, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання едоксабану або дальтепарину. Факторами ризику кровотечі були хірургічне втручання протягом попередніх 2 тижнів, застосування антитромбоцитарних препаратів, первинна чи метастатична пухлина головного мозку, регіонарно поширений або метастатичний рак, рак шлунково-кишкового тракту чи уротеліальний рак, діагностований упродовж попередніх 6 міс, або лікування бевасизумабом протягом попередніх 6 тижнів.

Пацієнтів розподілили в групу застосування НМГ протягом щонайменше 5 днів із подальшим призначенням едоксабану по 60 мг 1 раз на день (група едоксабану) або групи підшкірного введення дальтепарину по 200 МО/кг маси тіла 1 раз на день упродовж 1 міс із подальшим введенням дальтепарину по 150 мг/кг (група дальтепарину). У всіх пацієнтів лікування едоксабаном або дальтепаринном слід було продовжувати щонайменше 6 міс і до 12 міс. Тривалість лікування понад 6 міс визначав лікар.

Критерії оцінювання результатів

Первинною кінцевою точкою дослідження було обрано комбінований показник рецидиву ВТЕ або значущої кровотечі. Рецидив ВТЕ визначався як новий симптоматичний тромбоз глибоких вен або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), випадково виявлений новий тромбоз глибоких вен або ТЕЛА з ураженням сегментарної чи проксимальної легеневої артерії, або фатальна ТЕЛА чи нез'ясована смерть, при якій не можна виключити ТЕЛА як причину. Випадкова ВТЕ визначалася як тромбоемболія, виявлена за допомогою візуалізуючих досліджень, проведених з причин, інших ніж клінічна підозра на ВТЕ [14]. Згідно з критеріями Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (ISTH), велика кровотеча визначалася як явна кровотеча, пов'язана із зниженням рівня гемоглобіну на 2 г/дл або більше, що призвело до переливання 2 чи

Таблиця 1. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початку дослідження

Характеристика	Едоксабан (n=522)	Дальтепарин (n=524)
Вік, років	64,3±11,0	63,7±11,7
Чоловіча стать, кількість (%)	277 (53,1)	263 (50,2)
Маса тіла		
Середнє значення, кг	78,8±17,9	79,1±18,1
≤60 кг, кількість (%)	83 (15,9)	78 (14,9)
Кліренс креатиніну 30-50 мл/хв, кількість (%)	38 (7,3)	34 (6,5)
Тромбоцити 50 000-100 000/мкл, кількість (%)	32 (6,1)	23 (4,4)
Відповідали критеріям для отримання нижчої дози едоксабану, кількість (%)	122 (23,4)	117 (22,3)
Кваліфікаційний діагноз ВТЕ, кількість (%)		
ТЕЛА з/без тромбозу глибоких вен	328 (62,8)	329 (62,8)
Тільки тромбоз глибоких вен	194 (37,2)	195 (37,2)
Симптоматичний тромбоз глибоких вен або ТЕЛА	355 (68,0)	351 (67,0)
Випадковий тромбоз глибоких вен або ТЕЛА	167 (32,0)	173 (33,0)
Активне онкологічне захворювання, кількість (%)	513 (98,3)	511 (97,5)
Метастатичне онкологічне захворювання, кількість (%)	274 (52,5)	280 (53,4)
Рецидив онкологічного захворювання, кількість (%)	163 (31,2)	152 (29,0)
Лікування раку протягом останніх 4 тижнів, кількість (%)	374 (71,6)	383 (73,1)
Статус за ECOG, кількість (%)		
0	155 (29,7)	148 (28,2)
1	243 (46,6)	246 (46,9)
2	123 (23,6)	124 (23,7)
ВТЕ в анамнезі, кількість (%)	49 (9,4)	63 (12,0)
Фактори ризику кровотечі, кількість (%)		
0	92 (17,6)	92 (17,6)
1	148 (28,4)	151 (28,8)
2	174 (33,3)	159 (30,3)
≥3	108 (20,7)	122 (23,3)

Таблиця 2. Клінічні результати протягом загального періоду дослідження

Результат	Едоксабан (n=522)	Дальтепарин (n=524)	ВР (95% ДІ)
Первинний результат			
Рецидив ВТЕ або значуща кровотеча, кількість (%)	67 (12,8)	71 (13,5)	0,97 (0,70-1,36)

більше одиниць крові, відбулася в критично-му місці або спричинила смерть [15].

Смерть кваліфікувалася як зумовлена ВТЕ, кровотечею, онкологічним захворюванням, серцево-судинним захворюванням або іншими причинами. Вважалося, що ТЕЛА була причиною смерті, якщо була об'єктивна документація, що ТЕЛА призвела до смерті, або якщо смерть не можна було пояснити задокументованою причиною, і ТЕЛА не можна було виключити.

За всіма пацієнтами спостерігали протягом 12 міс або до кінця дослідження (мінімальне спостереження 9 міс). Пацієнтів оглядали в клініці або опитували телефоном на 31-й день після рандомізації та через 3; 6; 9 і 12 міс.

Результати

Пацієнти та лікування

З липня 2015 по грудень 2016 року загалом 1050 пацієнтів були зараховані до 114 центрів у 13 країнах. Початкові характеристики пацієнтів у досліджуваних групах були подібними (табл. 1). Середня тривалість призначеного лікування становила 211 днів (МКД 76-357 днів) у групі едоксабану та 184 дні (МКД 85-341 день) у групі дальтепарину ($p=0,01$). Підрахунок таблеток та шприців показав, що 447 (85,6%) пацієнтів у групі едоксабану та 465 (88,7%) у групі дальтепарину отримали щонайменше 80% призначеного лікування до остаточного припинення терапії.

Первинний результат

Первинна кінцева точка – рецидивуюча ВТЕ або значуща кровотеча – зафіксована у 67 (12,8%) з 522 пацієнтів групи едоксабану та 71 (13,5%) з 524 пацієнтів групи дальтепарину (відношення ризиків – ВР – 0,97; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,70-1,36; $p=0,006$ для перевірки гіпотези про те, що застосування едоксабану не менш ефективно, ніж дальтепарину; $p=0,87$ для перевірки гіпотези про вищу ефективність едоксабану; табл. 1). Час до настання первинного результату показано на рисунку. Характеристики подій первинного результату наведено в таблиці 2.

Первинний результат – комбінований показник частоти розвитку повторних ВТЕ або значущих кровотеч. Результати двох заздалегідь визначених аналізів чутливості були зіставними з результатами первинного аналізу і також відповідали критеріям не меншої ефективності.

При аналізі подій, що відбулися протягом перших 6 міс, первинна кінцева точка зафіксована у 55 (10,5%) пацієнтів групи едоксабану і 56 (10,7%) групи дальтепарину (ВР 1,01; 95% ДІ 0,69-1,46; $p=0,02$ для не меншої ефективності).

При аналізі подій, що сталися у популяції під час лікування за протоколом, первинна кінцева точка виявлена у 51 (10,4%) з 490 пацієнтів групи едоксабану і 53 (10,4%) з 508 пацієнтів групи дальтепарину (ВР 0,99; 95% ДІ 0,68-1,46; $p=0,02$ для не меншої ефективності).

Висновки

Під час дослідження Hokusai VTE Cancer, що включало переважно хворих із запущеними стадіями онкологічних захворювань і гостро виниклою ВТЕ як із клінічними проявами, так і випадково виявленою, отримано дані про те, що постійний прийом певної дози едоксабану протягом максимально 12 міс був не менш ефективним, ніж постійне підшкірне введення певної дози дальтепарину, за впливом на основний комбінований показник частоти розвитку рецидивів ВТЕ або значущих кровотеч.

Результати щодо вторинних кінцевих точок, таких як окремі показники рецидивів ВТЕ та значущих кровотеч, а також пов'язані з ними фактори будуть представлені й обговорені у другій частині огляду.

Реферативний огляд Raskob G.E. et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018 Feb 15; 378(7): 615-624. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.

Підготувала Анна Хиць

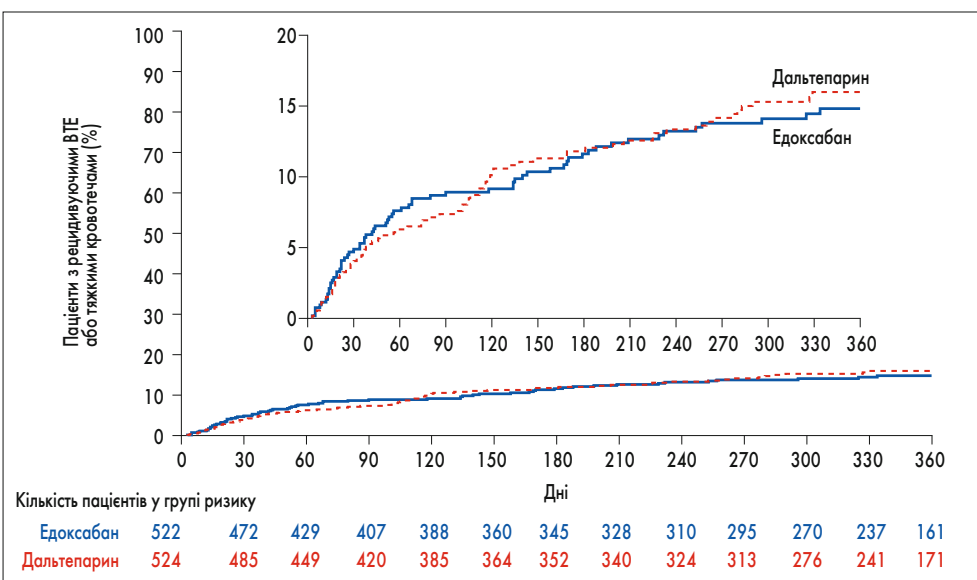


Рис. Кумулятивна частота подій за Капланом – Меєром для первинного результату

Стратегія керування кровотечею у госпіталізованих пацієнтів: фокус на набуту гемофілію



Б. Самуельсон
Банноу



Б.А. Конкл

Велика кровотеча є досить поширеною у дорослих стаціонарних пацієнтів як основна причина госпіталізації чи як ускладнення під час перебування у лікарні. Найпоширеніші причини кровотеч включають побічні ефекти від застосування лікарських засобів і системні захворювання; інколи гостра кровотеча може розвинути внаслідок недиагностованого або набутого порушення згортання крові. Першим кроком у догляді за стаціонарним пацієнтом із кровотечею є визначення, чи симптом кровотечі дійсно новий, чи порушення гемостазу наявні в анамнезі пацієнта. У пацієнтів з обтяженим щодо розладу гемостазу анамнезом може знадобитися оцінка наявності можливих спадкових коагулопатій, таких як порушення функції тромбоцитів, хвороба фон Віллебранда (ХВ), гемофілія чи рідкісні дефіцити факторів. У пацієнтів без обтяженого анамнезу щодо кровотеч, у яких виключені інші причини порушень гемостазу, такі як дисфункція печінки, побічний ефект від застосування лікарських препаратів, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові чи дефіцит деяких вітамінів, може знадобитися оцінка набутих коагулопатій – гемофілії чи ХВ.

Раптові та тяжкі кровотечі у дорослих, які перебувають на стаціонарному лікуванні, є частим явищем і можуть бути зумовлені як поширеними, так і рідкісними факторами. До загальних факторів належать структурні проблеми, вплив лікарських засобів і системні захворювання (панель). Кровотечі, спричинені структурними проблемами (наприклад, варикозне розширення вен, травми та хірургічні втручання), найкраще піддаються місцевому контролю та інтенсивному лікуванню, в тому числі трансфузійній підтримці. Побічна дія лікарських засобів (наприклад, попереднє застосування антитромбоцитарних та/або антикоагулянтних препаратів), також потребує місцевого/підтримуючого лікування,

в деяких випадках із застосуванням специфічної додаткової терапії, наприклад, реверсії (прямі пероральні антикоагулянти), факторної підтримки (антагоністи вітаміну К) або переливання тромбоцитів (певні типи кровотеч у пацієнтів, які отримують антитромбоцитарні препарати). При кровотечі внаслідок системного захворювання, окрім вищезазначеного лікування, також необхідне лікування основної причини (наприклад, лікування сепсису, що зумовлює ДВЗ-синдром, або злоякісних новоутворень, що спричиняють тромбоцитопенію).

До рідкісних факторів кровотеч належать вроджені або набуті порушення системи згортання крові. Оскільки діагностика спадкових порушень гемостазу, особливо у жінок, часто утруднена та пов'язана зі значною затримкою, діагноз може бути встановлений на початковому етапі в стаціонарі або в післяопераційний період [1]. Крім того, набуті порушення згортання крові можуть проявлятися досить гостро в умовах відділення невідкладної медичної допомоги або стаціонару. Ці розлади потребують специфічного лікування та менеджменту.

До поширених спадкових порушень гемостазу, які можуть проявлятися травматичною або спонтанною кровотечею, належать ХВ, дефіцит фактора VIII (FVIII), або гемофілія А, дефіцит FIX, або гемофілія В, а також дефіцит FXI. Однак рідкісні порушення, такі як спадковий дефіцит FV, FVIII, FX чи FXIII, також можуть супроводжуватися кровотечами, що потребують госпіталізації навіть у дорослому віці [2, 3]. У дорослих пацієнтів з дефіцитом FXIII рідко спостерігається спонтанний внутрішньочерепний крововилив [4, 5]. Кількісні тромбоцитарні розлади зазвичай передують кровотечі зі слизових оболонок та шкіри, однак, враховуючи діагностичні труднощі та необхідність проведення спеціалізованих досліджень, діагноз може залишатися не встановленим доки у пацієнта не виникне тяжка

післяопераційна або посттравматична кровотеча [6]. Пацієнти з дисфібриногенемією клінічно можуть мати прояви як кровотечі, так і тромбозу [7].

Набуті порушення згортання крові, хоча й рідко, можуть мати надзвичайно тяжкі прояви, що потребують госпіталізації. Набута ХВ може бути пов'язана з лімфопроліферативними розладами, тяжкою серцевою/клапанною патологією та супроводжуватися тяжкими кровотечами [8]. Частота випадків набутої гемофілії зростає з віком, і хоча приблизно у половини пацієнтів першопричина формування аутоантитіл до власних факторів згортання не встановлена, її розвиток може бути пов'язаний з аутоімунними станами, злоякісними пухлинами, інфекціями або вагітністю (пологами). Набута гемофілія може проявлятися значними кровотечами з м'яких тканин або шлунково-кишкового тракту [9].

При огляді пацієнта з кровотечею як у стаціонарі, так і в амбулаторних умовах найважливішим є збір повного анамнезу кровотечі, який найкраще здійснювати з використанням оцінки ризику розвитку кровотечі (Bleeding Assessment Tool, BAT) згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з тромбозу і гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). При оцінюванні важливими факторами є будь-які кровотечі в анамнезі, обтяжений сімейний анамнез щодо будь-яких кровотеч, а також тип і локалізація кровотечі. Першорядне значення має розрізнення симптомів, що спостерігаються впродовж життя, які раніше могли залишатися поза увагою, і нових симптомів. Увага до інших діагнозів, які можуть зумовлювати або підвищувати ризик виникнення у пацієнта набутих розладів системи гемостазу, також має вирішальне значення.

Лабораторні дослідження є важливими при веденні пацієнта з кровотечею (рис.), але вони мають базуватися на даних анамнезу кровотечі. Зокрема, корисні та важливі дослідження, такі як

визначення агрегації тромбоцитів, можуть бути недоступні на місцевому рівні чи недостовірні у пацієнта, який хворіє, перебуває в лікарні та приймає багато лікарських препаратів, що відповідно ускладнює встановлення діагнозу. Таке дослідження слід проводити без попереднього застосування лікарських засобів, які, як відомо, можуть впливати на функцію тромбоцитів. Часто пацієнт, у якого вперше виявлено кровотечу в стаціонарі, потребує завершення обстеження в амбулаторних умовах після того, як кровотеча буде зупинена.

Оцінювання стану пацієнта з гострою кровотечею

Клінічний випадок

64-річний чоловік доставлений до відділення невідкладної медичної допомоги у тяжкому стані зі скаргами на задишку, блідість і переднепритомний стан. Лабораторні дані: виражена анемія (гемоглобін 6,8 г/дл), рівень лейкоцитів і тромбоцитів у межах норми. Фізикальне обстеження показало, що пацієнт має поширені екіміози рук, ніг і тулуба без синців на внутрішніх поверхнях. Випорожнення пацієнта є гемопозитивними. Пацієнт повідомляє про численні операції, включаючи тотальне ендопротезування кульшового суглоба, холецистектомію та операцію на хребті, які не супроводжувалися аномальною кровотечею. В анамнезі аномальні кровотечі відсутні. Раніше був здоровий, за винятком артеріальної гіпертензії та вживання 50 пачок цигарок на рік. Відмічає задишку, продуктивний кашель і мимовільну втрату маси тіла на 4,5 кг за останні кілька місяців.

Окрім тяжкої анемії, первинне лабораторне обстеження виявило подовження АЧТЧ на 73 с. Мікс-тест показав корекцію при негайному змішуванні, але подовження АЧТЧ при інкубації при 37 °C протягом 30 хв. Рівень активності FVIII становить <1% з інгібітором FVIII 35 одиниць Bethesda.

Пацієнту призначено рекомбінантний свинячий FVIII у дозі 200 одиниць на кілограм маси тіла (при цьому рівень FVIII контролювали щодо відповіді), а також ендоскопію та колоноскопію, під час яких виявлено невелику виразку, що активно кровоточила, яку лікували ендоскопічним методом. Пацієнту перелили 1 одиницю еритроцитів.

Обговорення клінічного випадку

Такий стан пацієнта є поширеним проявом набутої гемофілії А (НГА). Підшкірні та м'язові кровотечі є найпоширенішою локалізацією кровотеч при НГА, на які припадає >80 та >40% відповідно [7]. Наступною за поширеністю локалізацією кровотеч є шлунково-кишковий тракт (>20%). Сечостатевої, заочеревинні й інші кровотечі трапляються рідше (<10%), а внутрішньочерепні крововиливи – рідко, але про них

Поширені та непоширені причини кровотеч у госпіталізованих дорослих

Панель

Загальні

Анатомічні/травматичні причини (виразки, операції, травми тощо)
Вплив медикаментів (антикоагулянти, антитромбоцитарні, нестероїдні протизапальні препарати тощо)
Тромбоцитопенія
Захворювання печінки (коагулопатія, кровотеча з варикозно розширеної судини тощо)
Ниркова недостатність/уремія
Коагулопатія споживання
Дефіцит вітаміну К (при обмеженій дієті/прийомі антибіотиків)

Рідкісні

Спадкові порушення згортання крові (гемофілія, ХВ, тромбоцитарні порушення тощо)
Набуті порушення згортання крові (інгібітори до фактора VIII згортання крові, ХВ тощо)
Захворювання сполучної тканини
Дефіцит вітаміну С

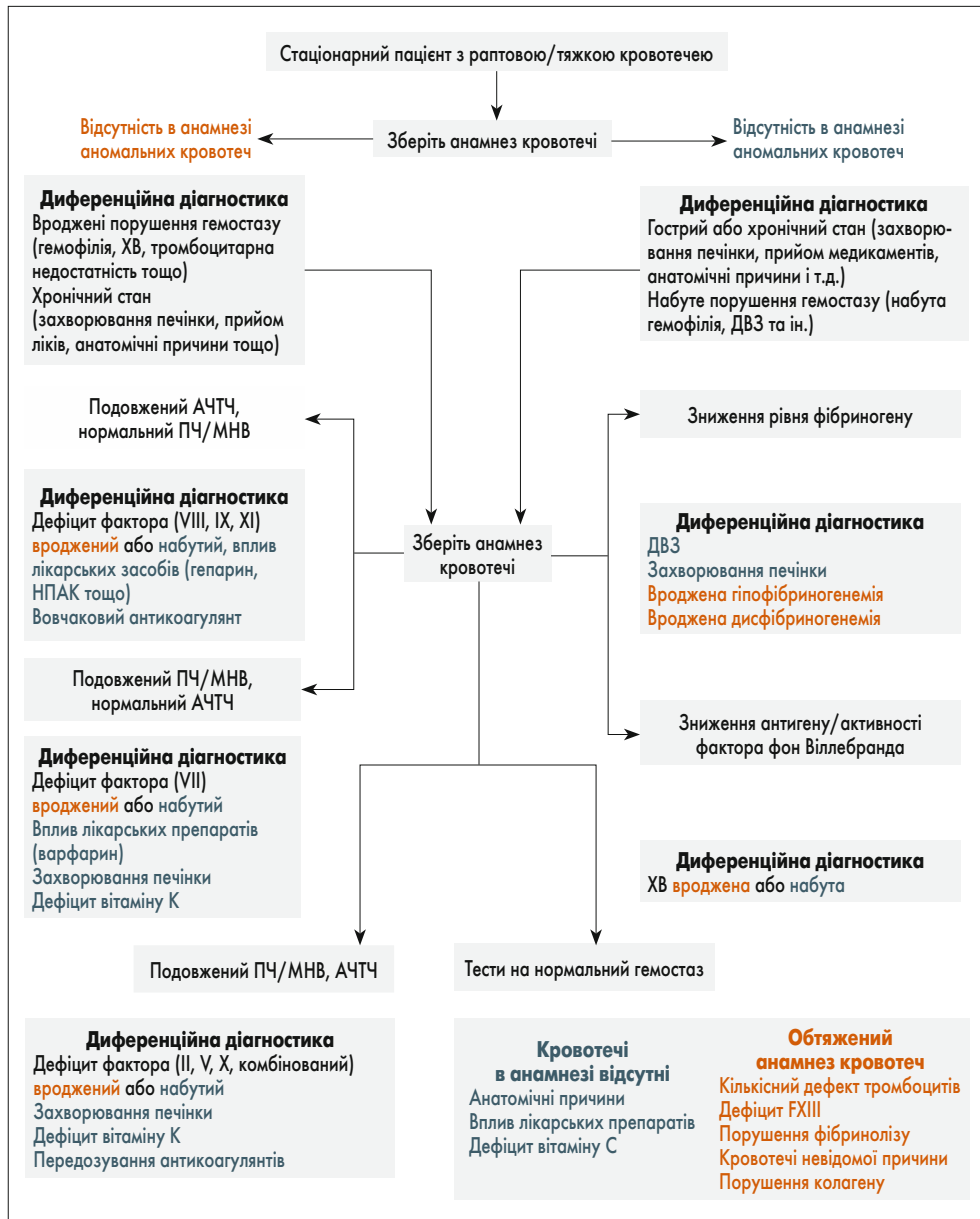


Рис. Алгоритм обстеження дорослого стаціонарного пацієнта з тяжкою або раптовою кровотечею (помаранчевим кольором позначені вроджені порушення, а сірим – набуті)

АЧТЧ – активований частковий тромбoplastинний час; ПЧ – протромбінний час; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; НПАК – нові пероральні антикоагулянти.

повідомляється. Кровотечі в суглоби також досить рідкісні, на відміну від таких у пацієнтів з вродженою гемофілією. Більшість (77%) пацієнтів звертаються зі скаргами на спонтанну кровотечу, а 70% – на серйозні кровотечі (рівень гемоглобіну <8 г/дл або його зниження на >2 г/дл) [9]. НГА асоціюється з високим рівнем смертності (21%) і при виникненні тяжкої кровотечі визначається як гематологічний невідкладний стан, що вимагає швидкого розпізнавання та лікування [25].

НГА розвивається в результаті спонтанного утворення аутоантитіл проти FVIII. Хоча ці аутоантитіла мають спільну специфічність проти FVIII та нейтралізуючу дію з інгібіторами, які формуються при спадковій гемофілії, ключовою відмінністю є те, що пацієнти не мають значних кровотеч в анамнезі або патогенних варіантів гена F8, а також при тестуванні пацієнти з НГА мали нормальний рівень FVIII раніше. НГА зазвичай виникає у людей похилого віку, а отже, в анамнезі наявні проблеми з кровотечею.

Лабораторне обстеження госпіталізованого пацієнта з кровотечею починається з визначення АЧТЧ і ПЧ. Подовження АЧТЧ у пацієнта з НГА може бути легким або помірним; аналогічно активність FVIII може бути відсутньою або просто низькою (зазвичай $\leq 30\%$), що непропорційно тяжкості кровотечі. Титри інгібіторів, виміряні за допомогою тесту Bethesda або його модифікації Nijmegen, можуть здаватися низькими порівняно з тяжкістю кровотечі. Це значною мірою пов'язано з кінетикою інгібіторів, що може призвести до значної

невідповідності між активністю фактора, титром інгібітора та клінічними симптомами кровотечі [26].

Хоча підозра на НГА у цього пацієнта має бути високою, виходячи з початкової презентації ізольованого подовженого АЧТЧ та спонтанної, переважно підшкірної кровотечі, важливо проводити широку диференційну діагностику до підтвердження конкретного діагнозу. У такого пацієнта важливо виміряти всі фактори, які потенційно можуть сприяти ізольованому подовженому АЧТЧ, включаючи FVIII, FIX та FXI. Також важливе використання мікс-тесту, особливо в умовах, коли визначення рівня конкретних факторів не є легкодоступним. У ньому АЧТЧ визначається з використанням плазми крові пацієнта, змішаної з нормальною плазмою. Хоча АЧТЧ може дещо знизитися або навіть нормалізуватися одразу після змішування, за наявності інгібітора FVIII він подовжується після інкубації при 37 °C.

Лікування НГА у пацієнта з кровотечею має два компоненти. Спочатку необхідно досягти гемостазу (табл.). Хоча у пацієнтів з низьким титром інгібіторів (<5 одиниць Bethesda) можна отримати відповідь на заміщення FVIII вищою дозою, це можна робити лише в умовах активного моніторингу рівня FVIII, оскільки відповідь не є передбачуваною. Постійний моніторинг важливий як для забезпечення адекватного гемостазу без ризику підвищення рівня FVIII, як правило, у пацієнтів літнього віку, так і для підвищення економічної ефективності лікування. Одним з варіантів є використання рекомбінантного свинячого FVIII (gpFVIII).

Таблиця. Варіанти гемостатичного лікування НГА

Терапія	Переваги	Недоліки
gpFVIII	Більш специфічний, ніж шунтуючі агенти Ефективніший за людський FVIII	Потребує постійного моніторингу FVIII Деякі інгібітори можуть мати перехресну реактивність
rFVIII	Більш специфічний, ніж обхідні агенти	Імовірно, потребує введення у дуже високих дозах і не зможе забезпечити цільові рівні за допомогою інгібіторів з високим титром Потребує постійного моніторингу FVIII
aPCC	2-3 рази на день Лабораторний контроль не потрібен	Неспецифічний і потенційно неефективний у деяких пацієнтів Відсутнє лабораторне вимірювання ефективності
rFVIIa	Може бути ефективним у пацієнтів, які не реагують на aPCC або rFVIII, або коли gpFVIII недоступний Лабораторний контроль не потрібен	Неспецифічний і потенційно неефективний у деяких пацієнтів. Потрібне дуже часте дозування (щодня, через кожні 2-3 години) Відсутнє лабораторне вимірювання ефективності
Транексамова кислота	Має певну ефективність, особливо при кровотечах із слизових оболонок. Застосовують перорально та внутрішньовенно Ефективність не знижується за наявності інгібітора	Монотерапія, імовірно, буде недостатньою Не слід призначати з aPCC через ризик виникнення ДВЗ-синдрому
Еміцизумаб	Може зменшити/усунути ризик кровотечі при нечастому підшкірному введенні	Не є ефективним або адекватним при гострій кровотечі. Дослідження тривають, тому дані обмежені Застосування не дає змоги проводити моніторинг інгібіторів Може не зменшити потребу в додатковій/специфічній терапії Противопоказаний у поєднанні з aPCC

aPCC – антиінгібіторний коагуляційний комплекс; rFVIIa – рекомбінантний FVIIa.

gpFVIII схвалений для лікування АЧТЧ-асоційованих кровотеч у США, Канаді та Європі. Перехресна реактивність інгібітора до gpFVIII варіабельна, тому необхідний ретельний моніторинг рівнів FVIII і корекція дози, але відповіді, як правило, кращі, ніж очікувані при застосуванні людського FVIII [27]. Коли gpFVIII недоступний та/або неефективний або коли моніторинг у реальному часі неможливий, можна використовувати шунтуючі агенти, такі як rFVIIa та/або aPCC [28].

Відповідно до наявних рекомендацій, терапія тяжких кровотеч при НГА може передбачати застосування rFVIIa по 90 мкг/кг через кожні 2-3 години з подальшим переходом на введення aPCC і з поступовим зниженням дози протягом наступних днів, якщо кровотеча контролювана. У пацієнтів із нетяжкою кровотечею, які потребують гемостатичного лікування, застосування aPCC у дозі від 50 до 100 ОД/кг через кожні 8-12 годин (не більше 200 ОД/кг на добу) може контролювати кровотечу і потребувати менше ресурсів охорони здоров'я для короткочасного лікування. Пацієнтам із кровотечею зі слизових оболонок і шкіри може бути корисним застосування транексамової кислоти та інших антифібринолітичних засобів окремо або в поєднанні з заміщенням фактора. Якщо рівень активності FVIII неможливо визначити негайно, доцільно тимчасово зупинити кровотечу середнього або тяжкого ступеня за допомогою rFVIIa або aPCC. Рекомендується переведення пацієнта до спеціалізованого медичного центру, де можна швидко встановити остаточний діагноз і здійснювати моніторинг активності FVIII.

Другим ключовим компонентом лікування НГА є ерадикація інгібіторів. Це можна виконати різними способами, хоча терапія першої лінії включає застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) окремо або в комбінації з пероральним

використанням циклофосфаміду чи ритуксимабу [32]. Комбінована терапія ГКС та цитотоксичними препаратами сприяє ранішому досягненню ремісії порівняно з лікуванням лише ГКС, хоча вона може спричинити вищий рівень побічних ефектів, включаючи ризик інфікування [33]. Пацієнтам, яким протипоказані ГКС, може бути рекомендована монотерапія циклофосфамідом [34]. Ремісія може досягатися повільно, в середньому від 40 до 48 днів, залежно від терапії та титру інгібітора [33]. Через недостатню кількість даних немає конкретних рекомендацій щодо терапії другої або третьої лінії. Однак якщо протягом 3 тижнів не спостерігається змін титру інгібітора та/або рівня активності фактора згортання крові, може бути доцільним призначення додаткових препаратів до одно- або двокомпонентних схем лікування, хоча це підвищує їх токсичність і ризик інфікування.

Важливим моментом є врахування супутніх захворювань, таких як аутоімунна патологія, злоякісні новоутворення, інфекції, та/або медикаментозного лікування. Терапія може впливати на перебіг НГА та/або підхід до імуносупресії. Важливо, що рецидив/рецидиви виникають у 20% хворих, тому для більшості пацієнтів необхідний постійний моніторинг загального стану [33]. У даному клінічному випадку пацієнт мав багато супутніх факторів ризику та/або можливих індикаторів злоякісності, включаючи куріння в анамнезі, втрату маси тіла, задишку та постійний кашель, тому пацієнту слід пройти відповідні візуалізаційні обстеження.

Список літератури знаходиться в редакції.
Реферативний огляд Samuelson Bannow B., Konkle B.A. How I approach bleeding in hospitalized patients. Blood. 2023 Aug 31; 142(9): 761-768.
Doi: 10.1182/blood.2021014766.

Підготувала **Анна Хиць**



Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- А.П. Безносенко, к. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини ДНП «Національний інститут раку»
- Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
- В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- О.О. Колесник, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»
- В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії ДНП «Національний інститут раку»
- Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реабілітації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку»
- М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова
ШЕФ-РЕДАКТОР Анна Хиць
Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс: 37634.Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.comРедакція a.khyts@health-ua.com
Відділ маркетингу chaplyzhenko@health-ua.com
Відділ передплати
та розповсюдження podpiska@health-ua.comГазету віддруковано: ТОВ «ГЕЛОНА ГРУП»
вул. Фізкультурни, буд. 30-В, м. Київ, 03150.
Підписано до друку жовтень 2023 р.
Замовлення № 1201123.
Загальний наклад 10 200 прим.
Юридично підтверджений наклад.Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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

НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



Українські онкологи проходять стажування у провідних американських клініках

Українські лікарі-онкологи пройдуть стажування у провідних американських центрах із клінічних інновацій та лікування онкологічних захворювань, що розташовані у м. Нешвіл (штат Теннессі) та м. Філадельфія (штат Пенсильванія). Навчання організовані за ініціативи Міністерства охорони здоров'я України й Фонду миру та розвитку. Лікарі-онкологи різних спеціалізацій вивчатимуть мультидисциплінарні підходи до впровадження сучасних протоколів лікування раку на конкретних прикладах кращих клінік США.

Першими медичними закладами, які відвідала група українських онкологів з 15 до 28 жовтня, стали Онкологічна лікарня Теннессі (Tennessee Oncology) та Госпіталь Святого Томи (Ascension Saint Thomas Hospital).

Медики обмінюються досвідом з американськими колегами, ознайомлюються з новітніми підходами до діагностування та лікування онкологічних захворювань. Також навчання дозволить лікарям удосконалити комунікацію з онкохворими.

Підвищення кваліфікації українських лікарів-онкологів зараз є критично важливим, адже в результаті повномасштабної війни, розв'язаної росією, кількість хворих на рак збільшилася. Багато з них на початку війни мали проблеми з отриманням ліків і зі своєчасним наданням допомоги.

Поїздки для обміну досвідом з американськими партнерами стали частиною системної роботи МОЗ і Фонду миру та розвитку. Налагоджується продуктивна співпраця з багатьох напрямів, серед яких, крім онкології, також трансплантологія, реконструктивна хірургія та сімейна медицина.

«Міжнародне медичне партнерство – це той механізм, який дозволяє інтегрувати кращий світовий досвід у медичні системи окремих країн. Це не про формальності, а про живу взаємодію між окремими лікарями та медичними закладами, яка відкриває чудові можливості: проведення спільних досліджень, наукова і практична робота. Все, що дозволяє підвищувати якість медичної допомоги для збереження здоров'я людей у всьому світі», – прокоментував міністр Віктор Ляшко.

Навесні цього року провідні українські лікарі-онкологи взяли участь у конгресі Американської асоціації дослідження раку (AACR) – першої та найбільшої організації з вивчення раку у світі. Там ішлося про новітні дослідження, що допоможуть боротися з онкологічними захворюваннями.

Обмін досвідом триватиме і надалі, зокрема вже в листопаді заплановано поїздки українських лікарів до інших великих онкологічних центрів у штаті Теннессі – Сари Кеннон (Sarah Cannon Cancer Center) та Вандербілт-Інграм (Vanderbilt-Ingram Cancer Center), а також Онкологічного центру Фокса Чейза (Fox Chase Cancer Center) у штаті Пенсильванія.

Інтеграція в ЄС: створення єдиного регуляторного органу, відповідального за фармацевтичну сферу

Місія Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) полягає у сприянні науковій досконалості в оцінюванні лікарських засобів і нагляді за ними на користь громадського здоров'я та здоров'я тварин у Європейському Союзі. ЕМА відіграє важливу роль у підтримці досліджень та інновацій у фармацевтичному секторі, а також сприяє нововведенням і розробленню нових ліків європейськими мікро-, малими та середніми підприємствами. Також воно несе відповідальність за моніторинг і пом'якшення потенційної або фактичної нестачі критично важливих ліків, спричиненої великими подіями та кризовими ситуаціями.

МОЗ, співпрацюючи з ЕМА, започаткувало формування єдиного регуляторного органу у фармацевтичній галузі. Уже створено робочу групу, яка досліджує необхідні правові й організаційні сторони проекту. Наприкінці літа в МОЗ заявляли, що збираються створити цей єдиний регуляторний орган на базі Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. Однак після цього Європейська Бізнес Асоціація закликала до його заснування «з нуля» на принципах прозорості, відкритості, неупередженості і з урахуванням необхідності його побудови як органу нового зразка. На переконання Асоціації, такий підхід має передбачати виняткову незалежність цього органу й подальше його функціонування як сучасної європейської інституції. Планується, що новостворений орган замінить кілька, які є зараз, і зможе ефективно координувати роботу фармацевтичного сектора.

«Створення нового держоргану – це досить тривалий процес, адже ми маємо визначити не лише його формат, функції та модель фінансування, але й врахувати усі євроінтеграційні вимоги, які маємо імплементувати в Україні у сфері фармрегулювання. До того ж від отримання заявки на програму Twinning до початку її реалізації зазвичай проходить щонайменше 7 місяців. Авжеж, ми сподіваємося, що ці процеси пришвидшаться після того, як у жовтні в Україну прибудуть нові представники Єврокомісії», – розповіла заступниця міністра з питань євроінтеграції Марина Слободніченко під час конференції «Практичні аспекти фармаконагляду в Україні».

За матеріалами <https://moz.gov.ua>

Клінічні рекомендації щодо лікування дорослих онкологічних пацієнтів із тривогою та депресією

Висока поширеність тривоги й депресії серед когорти онкологічних пацієнтів часто недооцінюється. Для підвищення ефективності застосування психотерапевтичних і психофармакологічних методів лікування тривожних і депресивних розладів у представників цієї популяції Європейське товариство медичної онкології (ESMO, 2023) розробило відповідні клінічні настанови. До вашої уваги представлено огляд цих рекомендацій, викладений у публікації L. Grassi et al., ESMO Guidelines Committee Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline (ESMO Open. 2023; 8 (2): 101155).

Тривога та депресія є найпоширенішими психологічними симптомами в онкологічних пацієнтів, незалежно від стадії захворювання, локалізації первинного вогнища раку та фази лікування. Ці симптоми можуть варіювати від непатологічних станів (як-от заклопотаність, занепокоєння, відчуття невизначеності, смутку та підвищення рівня безнадійності) до специфічних психіатричних синдромів (тобто тривоги та депресивних розладів).

Власне, саме останні пов'язані зі значним дистресом і вираженою втратою працездатності, низькою якістю життя, посиленням фізичних симптомів (зокрема, болю або нудоти), поганою прихильністю до лікування, підвищеним ризиком самогубства (в осіб із депресією), гіршим прогнозом і вищою смертністю (Caruso et al., 2017; Wang et al., 2020).

Клініцистам важливо розуміти різницю між непатологічними флуктуаціями в тривожних або депресивних станах (які не є інтенсивними і становлять собою короточасні емоційні реакції на життєві виклики) та більш специфічними й значущими психопатологічними станами (як-от тривога та/або депресивні розлади).

Спектр висококоморбідних синдромів можна класифікувати за критеріями Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) 11-го перегляду (оновлений розділ «Розлади психіки, поведінки або нейророзвитку») та Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів п'ятого перегляданого видання (DSM-5-TR).

Представлені клінічні практичні рекомендації, як зазначають їх розробники, містять сучасний, заснований на доказових даних підхід до оцінювання та лікування тривоги й депресії як спектра психічних розладів у дорослих онкологічних пацієнтів.

Захворюваність і поширеність

Тривожні й депресивні розлади дуже поширені у загальній популяції. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, на 2015 рік 264 млн (3,6%) осіб у світі мали депресивні розлади, а 322 млн (4,4%) – тривожні розлади (WHO, 2017).

Останніми роками показники захворюваності й поширеності стрімко зростали. Так, 2020 року додатково зафіксовано 53,2 млн (95% довірчий інтервал – ДІ – 44,8-62,9) випадків розвитку великого депресивного розладу (ВДР) та 76,2 млн (95% ДІ 64,3-90,6) випадків тривожних розладів у світі порівняно з показниками до пандемії коронавірусної хвороби (COVID)-19 (COVID-19 Mental Disorders Collaborators Global prevalence and burden, 2021). Тягар цих захворювань стає все важливішою світовою проблемою (Heggtman et al., 2019).

Вважається, що тяжка депресія є основною причиною інвалідності, випереджаючи серцево-судинні захворювання (ССЗ) та рак (Friedrich, 2017).

Отже, депресія, що супроводжує онкологічне захворювання, робить стан пацієнтів надзвичайно тяжким.

У багатьох дослідженнях вивчали поширеність тривожних і депресивних станів у пацієнтів амбулаторій онкологічних центрів, стаціонарів, закладів паліативної допомоги на різних етапах діагностування раку та лікування, із різними локалізаціями пухлин.

Здебільшого симптоми оцінювали за допомогою валідованих інструментів самооцінювання, як-от госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS), шкала депресії Бека (BDI), опитувальник щодо здоров'я пацієнта (PHQ). Хоча такі заходи виявилися цінними інструментами скринінгу тривоги та депресії у хворих на рак, напівструктуровані діагностичні інтерв'ю є золотим стандартом під час пошуку конкретного діагнозу депресії та різних специфічних форм тривоги.

Наявні також дослідження, у яких вивчали точність інструментів самооцінювання через порівняння їх із результатами інтерв'ю на підставі критеріїв МКХ або DSM (Grassi et al., 2018; Wu et al., 2020).

Скринінг на наявність тривоги та депресії у хворих на рак є важливою складовою, оскільки ці стани рідко виявляють хірурги чи онкологи, а таких пацієнтів нечасто скеровують до спеціалізованих психіатричних або психонкологічних служб (Passik et al., 1998; Keller et al., 2004).

Якщо депресію не лікувати, вона може мати серйозні негативні наслідки для одужання цієї популяції осіб і їх фізичного, психологічного та соціального функціонування (Kissane, 2014; Grassi and Riba, 2020).

У дослідженні за участю понад 20 тис. пацієнтів із раком серед тих, у кого діагностовано ВДР (n = 1538; 7,5% вибірки), 1130 (73%) не отримували жодного потенційно ефективного лікування депресії. Лише 370 (24%) приймали антидепресанти (АД) у мінімальній ефективній або вищій дозі та лише 74 (5%) оглянув фахівець із психічного здоров'я (Walker et al., 2014).

Тривога

Тривога є нормальною потенційно адаптивною реакцією в ситуаціях, які сприймаються як загрозливі, але стає клінічною проблемою, коли вона всепроникна, а її тяжкість і тривалість перевищують нормальні очікування. У кількох дослідженнях із великими вибірками онкопацієнтів, у межах яких оцінювали тривогу на різних стадіях захворювання за допомогою інструментів самооцінки (як-от HADS, 7-пунктовий опитувальник з оцінювання генералізованого тривожного розладу (GAD-7), шкала тривоги Спілбергера – Ханіна (STAI)), повідомлялося про її поширеність 12-25%, а у пацієнтів із раком підшлункової залози та легені, жінок та осіб молодшого віку цей показник був вищим (Brintzenhofe-Szoc et al., 2009; Zabora et al., 2001; Linden et al., 2012).

За результатами метааналізу даних 10 071 осіб з онкологічними захворюваннями в онкогематологічних установах 14 країн і 4007 пацієнтів у семи країнах в умовах паліативної допомоги, частота тривожних розладів становить близько 10% (Mitchell et al., 2011). Про схожі результати повідомлялося в інших оглядах і метааналізах. Так, у проведеному в Німеччині дослідженні за участю понад 2 тис. онкопацієнтів за допомогою психіатричного інтерв'ю МКХ-10 для будь-яких тривожних розладів виявлено 4-тижневий рівень поширеності 11,5%, 12-місячний рівень поширеності 15,8% і рівень поширеності протягом життя 24,1% (Mehnert et al., 2014; Kuhnt et al., 2016).

На жаль, клінічні дані про тривалість специфічних тривожних розладів у хворих на рак обмежені. Попри те що це не є офіційним психіатричним діагнозом, страх прогресування захворювання (fear of progression, FoP) у пацієнтів із раком під час активного лікування та страх його рецидиву (fear of cancer recurrence, FCR) у тих, хто переміг хворобу, також є серйозними клінічними станами, пов'язаними з тривогою, зумовленою онкопатологією.

Страх і занепокоєння щодо можливості рецидиву або прогресування захворювання є одними з найпоширеніших проблем і незадоволених потреб тих, хто пережив рак. Серед них 40-50% повідомляють про помірний або тяжкий рівень FCR (Simard et al., 2013). Хоча певний рівень занепокоєння може бути адаптивним, більш інтенсивні епізоди FCR можуть ставити під загрозу психологічне функціонування та погіршувати якість життя, посилювати тривогу, спричиняти порушення сну та призводити до розвитку депресії (Lebel et al., 2016).

Страх смерті, частково пов'язаний із FCR, теж слід вважати важливим клінічним станом, особливо у пацієнтів наприкінці життя, а також у тих, хто вижив (Sharpe et al., 2018; Soleimani et al., 2020). Хоча цей стан може бути як нормальною реакцією щодо власної смерті, так і патологічною, як і інші форми тривоги.

Нелегке завдання для пацієнтів, які отримують паліативну допомогу наприкінці життя, полягає в тому, щоб збалансувати два конфліктні стани: бути залученими та отримувати задоволення від того, що залишається в житті, усвідомлюючи при цьому погіршення свого фізичного стану та неминучу смерть.

Частка пацієнтів із пізньою стадією раку, які страждають від тривожних думок про смерть, становить до 80%, а якщо дистрес є серйозним (близько 25% осіб), це може бути пов'язано з деморалізацією, залежністю, депресією, страхом страждань, бажанням швидкої смерті та проханнями про еутаназію (Grossman et al., 2018).

Депресія

За оцінками вчених, на депресію страждає приблизно кожен четвертий онкопацієнт, імовірність її розвитку в них у 4 рази вища, ніж у загальній популяції (Hartung et al., 2017). Депресія може виникати за будь-якої стадії хвороби, а також у тих, хто одужав від раку (Niedzwiedz et al., 2029). Результати дослідження, у якому вивчали депресію за допомогою інструментів самооцінювання, підтвердили її поширеність від 5 до >40%.

Так, за даними згаданого вище дослідження в Німеччині повідомлялося про 4-тижневий загальний рівень поширеності 6,5% для будь-якого розладу настрою (тобто ВДР і дистимії, оцінених за допомогою психіатричного інтерв'ю МКХ-10) і 11,1% – для розладів адаптації (із тривожним або депресивним настроєм). Для будь-якого розладу настрою рівень поширеності за 12 місяців становив 12,5%, а впродовж життя – 20,5% (Mehnert et al., 2014; Kuhnt et al., 2016).

Деморалізацію – клінічно значущий аспект психічного здоров'я, який феноменологічно відрізняється від ВДР, – не додано як формальний психіатричний діагноз до критеріїв МКХ або DSM, але вона чинить дуже негативний вплив на якість життя (Grassi and Nanni, 2016).

За даними специфічних структурованих інтерв'ю (наприклад, Діагностичні критерії психосоматичних досліджень) або шкал самооцінювання (наприклад, Шкала оцінювання деморалізації), поширеність клінічних рівнів деморалізації в онкопацієнтів сягає 25-30% (Tescuta et al., 2015; Robinson et al., 2015; Tang et al., 2015).

Доведено, що і тривога, і депресія перешкоджають дотриманню схеми лікування, а остання також пов'язана з гіршим прогнозом і коротшою тривалістю життя пацієнтів із раком (Arrieta et al., 2013; Walker et al., 2021).

Чинники ризику

Тривога

Багато чинників ризику тривоги в онкопацієнтів є схожими на такі депресивного розладу, а змішані стани тривоги та депресії можуть бути більш поширеними, ніж кожен із цих станів окремо (Brintzenhofe-Szoc et al., 2009). Чинники ризику тривоги в популяції осіб з онкологічними захворюваннями охоплюють гостру фазу після діагностування раку, що загрожує життю; більш прогресуючу та тривалішу хворобу, безробіття, молодший вік, більшу кількість фізичних симптомів, проведення хіміотерапії, порушення соціального та когнітивного функціонування, неналежний комплаєнс і незадовільну комунікацію з медичними працівниками (Mitchell et al., 2013).

Хоча передраковий анамнез тривоги може бути чинником ризику тривоги, пов'язаної з онкозахворюванням, укладачі рекомендацій зазначають, що 2/3 пацієнтів із раком, які повідомляють про симптоми тривоги, не мають такого анамнезу (Arch et al., 2020).

FCR частіше фіксують у пацієнтів жіночої статі, молодшого віку, а також у тих, хто отримував хіміо- або променеву терапію чи зазнав невдачі у лікуванні (Lebel et al., 2017; Yang et al., 2017).

Зокрема, до чинників ризику страху смерті належать жіноча стать, безробіття, низькі доходи й менша готовність до кінця життя (Soleimani et al., 2020). Доступ до ресурсів охорони здоров'я також може відігравати певну роль у виникненні тривоги після розвитку раку. Власне, поширеність тривоги в онкопациєнтів може бути вищою в країнах із низьким і середнім рівнями доходу, ніж із високими (Walker et al., 2021).

Депресія

Зазвичай депресія в онкопациєнтів виникає внаслідок складної взаємодії індивідуальних, соціальних, пов'язаних із хворобою та лікуванням чинників ризику та захисних агентів. Каскадний ефект цих взаємодіючих елементів називають кінцевим загальним шляхом дистресу (Rodin et al., 2009).

Індивідуальні чинники ризику розвитку депресії в разі раку охоплюють молодший вік, жіночу стать, розлади настрою в минулому, зловживання психоактивними речовинами або інші психіатричні захворювання, недостатність належної соціальної підтримки та нижчий соціально-економічний статус (Wang et al., 2020).

Серед психологічних чинників ризику – відносний дефіцит прихильності, низька самооцінка та недостатність відчуття сенсу й мети (Caruso et al., 2017).

Крім того, поширеність депресії вища у пацієнтів із раком підшлункової залози (у яких вона може передувати встановленню діагнозу), легені або щитоподібної залози, пацієнтів молодшого віку та пацієнтів із депресією в анамнезі (Walker et al., 2013).

Чинники, пов'язані з хворобою та лікуванням, також можуть призводити до виникнення та персистенції депресії у хворих на рак. До групи ризику депресії потрапляють ті, хто має більший тягар фізичних хвороб, прогресування онкозахворювання та проведення хімотерапії (Caruso et al., 2017; Wang et al., 2020). Зростає кількість даних, які свідчать про те, що значніше навантаження на пухлинні клітини та руйнування тканин внаслідок терапії пов'язані з підвищенням вивільненням прозапальних цитокінів, що, своєю чергою, може збільшити ризик розвитку депресії.

Усе більше досліджень підтверджують роль запалення, гіперактивності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залозової системи та ексайтотоксичності глутамату в розвитку ВДР. Перетинання механізмів запалення, онкопатології й лікування раку (як-от гормональної або таргетної терапії) та розвитку депресії допомагає онкологам краще зрозуміти потенційні біологічні шляхи, залучені до виникнення психічних розладів у пацієнтів із раком (Ahmad et al., 2021; McFarland et al., 2021).

Класифікація та діагностування тривожно-депресивних розладів

Останніми роками активно обговорюють критерії для розпізнавання й діагностування різних форм депресії та тривоги в онкопациєнтів.

У таблицях 1 і 2 узагальнено діагностичні критерії тривожності та депресії.

Тривожні розлади

Поширеними тривожними розладами, що виникають під час лікування раку, є генералізований тривожний розлад (ГТР), панічний розлад і розлад адаптації з тривогою. МКХ-11 і DSM-5-TR мають спільні діагностичні критерії, але вирізняються вимогами щодо тривалості та ознак тривоги; у МКХ-11 до критеріїв також належить симпатична вегетативна гіперактивність (First et al., 2021).

Дослідження в реальних умовах із застосуванням критеріїв МКХ-11 підтверджують клінічну користь згаданого критерію щодо ГТР і панічного розладу (Rebello et al., 2019).

Депресивні розлади

До депресивних розладів, які часто виникають під час лікування раку, належать ВДР, стійка депресія, розлад адаптації з депресивним настроєм і деморалізація.

У таблиці 2 наведено порівняльні дані критеріїв двох загальноновживаних нозологічних систем – МКХ-11 і DSM-5-TR.

Діагностування згідно з DSM-5-TR базується на встановленні кількості симптомів, тоді як МКХ-11 використовує гнучкіший підхід, за якого клініцист може

зіставляти симптоми з діагнозом. Обидві системи оцінюють тяжкість (слабка, помірна або тяжка інтенсивність симптомів) і ступінь виниклого функціонального порушення. Додавання відчуття безнадійності як симптому депресії в МКХ-11 є суттєвою різницею між двома класифікаційними системами, причому безнадійність належить до потужніших чинників діагностики, ніж сукупний результат половини критеріїв DSM-5-TR. У МКХ-11 передбачено діагностичні кваліфікатори для відповідності «пецифікаторам депресії в DSM-5-TR.

Як у DSM-5-TR, так і в МКХ-11 визначено депресивні розлади, що виникають після втрати близької людини, на відміну від смутку або горя. Ця відмінність також актуальна щодо визначення горя після встановлення діагнозу раку або його прогресування. За діагностування депресії у пацієнта, який пережив втрату, МКХ-11 передбачає більшу тривалість депресивного стану (≥1 місяця) і наявність таких симптомів, як низька самооцінка або почуття провини, психомоторна загальмованість або суїцидальні думки, які навряд чи виникнуть у разі «нормального» горювання (Bonanno et al., 2020).

Як продемонстровано в мережевому аналізі, деморалізація чітко відрізняється від ангедонічної депресії (Belvederi et al., 2020). Порівняння діагностичних феноменів розладу адаптації та деморалізації свідчить, що симптоми безнадійності, безцільності та «потрапляння в пастку» є специфічнішими для деморалізації.

Скринінг і оцінювання стану пацієнтів

В онкологічних медичних закладах розроблено серію рекомендацій щодо регулярного скринінгу дистресу як так званого шостого показника життєво важливих функцій (Bultz and Carlson, 2005).

Едмонтонську систему оцінювання симптомів (ESAS) через її стислість і багатовимірність часто використовують як інструмент скринінгу (Vuela et al., 1991).

Іншим інструментом скринінгу, який широко застосовується сьогодні у міжнародному масштабі, є рейтингова шкала «Термометр дистресу», розроблена Національною онкологічною мережею США (NCCN, 2022).

ESAS або «Термометр дистресу» застосовують разом із переліком проблем, який є відомим інструментом скринінгу серед фахівців з онкологічної допомоги, для перевірки у пацієнтів можливого дистресу, пов'язаного з раком. Є також кілька інших доступних засобів перевірки, зокрема з ультракороткими або короткими анкетами або цифровими інструментами.

Алгоритми скринінгу тривоги та депресії як частини більш загальної концепції дистресу й адаптації найширше використовуваних національних рекомендацій, представлено на рисунках 1 і 2 відповідно.

Тривога

Відомо, що тривога може проявлятися як надмірно балакучістю, так і замкнутістю, призводити до таких фізичних симптомів, як-от серцебиття, пітливість, дискомфорт у животі та діарея.

Оцінюючи ознаки тривоги, слід з'ясувати в пацієнта:

- чи була тривога проблемою для нього до встановлення діагнозу раку;
- чи посилюється тривога за певних обставин (як-от під час огляду в клініці);
- якими є його основні занепокоєння та проблеми;
- чи є в нього неконтрольовані фізичні симптоми (наприклад, біль), а також будь-яка історія залежності від алкоголю чи наркотиків.

Нині найширше використовуваним інструментом скринінгу є 14-пунктова шкала HADS (сім пунктів для депресії та сім для тривоги). Зокрема, оцінка 8 балів за субшкалою тривожності HADS відповідає чутливості 0,73 і специфічності 0,65 для виявлення тривоги (Vodermaier and Millman, 2011).

Визначення показників тривоги або депресії за ESAS (порогове значення ≥3 балів) є швидкими та корисними методами скринінгу тривоги й депресії від моменту встановлення діагнозу до кінця життя у хворих на рак (Ripamonti et al., 2014).

Шкалу GAD-7 розроблено для загальної популяції, і початкові дослідження демонструють, що порогове значення ≥11 балів свідчить про наявність ГТР (Spitzer et al., 2006).

Таблиця 1. Діагностичні критерії тривожних розладів в онкопациєнтів

Діагноз	Критерії DSM-5-TR			Критерії МКХ-11		
	Симптоми	Хронологія та порогові характеристики симптомів	Специфікатори	Симптоми	Хронологія та порогові характеристики симптомів	Кваліфікатори
Генералізований тривожний розлад	1. Хвилювання, страх 2. Неспокій, занепокоєння 3. Втома 4. Втрата концентрації, «порожнеча в голові» 5. Дратівливість 6. Напруження м'язів 7. Безсоння	• Тривалість >6 місяців • Більше днів із симптомами, ніж без них • Труднощі з контролем • Фокус на певних подіях • Раннє безсоння	• ≥4 із 7 симптомів • Істотне порушення функціонування • Не через приймання ліків або захворювання (наприклад, щитоподібної залози)	1. Хвилювання, страх 2. Неспокій, занепокоєння 3. Симпатична вегетативна гіперактивність 4. Втрата концентрації, «порожнеча в голові» 5. Дратівливість 6. Напруження м'язів 7. Безсоння	• Тривалість кілька місяців • Більше днів із симптомами, ніж без них • Труднощі з контролем • Пов'язана з подіями або недетермінована тривога • Раннє безсоння	• ≥4 із 7 симптомів • Істотне порушення функціонування • Не через приймання ліків або захворювання (наприклад, щитоподібної залози)
Панічний розлад	Повторювані несподівані напади паніки у вигляді різних припливів страху з ≥4 із 13 симптомів: 1) серцебиття, тахікардія 2) потовиділення 3) тремор, тремтіння 4) задишка 5) ядуха 6) дискомфорт у грудях 7) нудота 8) запаморочення 9) відчуття жару або холоду 10) поколювання, парестезії 11) дереалізація, деперсоналізація 12) втрата контролю 13) страх смерті	• >1 атаки • Постійне занепокоєння або стурбованість щодо додаткових панічних атак/їх наслідків	• Не пов'язаний із фобією, соціальним сесором, «ключем» травматичних спогадів або одержимістю • Може супроводжуватися агорафобією	• Періодичні несподівані напади паніки • Симптоми: серцебиття, біль у грудях, відчуття нестачі повітря, запаморочення та відчуття нереальності (деперсоналізація або дереалізація) • Можуть виникнути вторинні страхи смерті, втрати контролю чи божевілля	• Постійне занепокоєння та спроби уникнути майбутніх нападів є основними ознаками розладу	• Може супроводжуватися агорафобією • Якщо паніка є ситуативною та очікуваною, трапляється внаслідок певного сигналу, розглядайте її як частину іншого тривожного розладу (не панічного)
Розлад адаптації з тривогою	1. Виражений дистрес, непропорційний стресорній події 2. Значні порушення механізмів пристосування в соціальному, професійному або інших сферах функціонування	• Початок симптомів протягом 3 місяців після переживання стресора та припинення протягом 6 місяців після наслідків стресора • Не пов'язані з іншим психічним розладом	• Тривога • Депресивний настрій • Змішані тривога – депресія • Порушення поведінкової сфери • Змішані розлади поведінки та емоцій • Неспецифічні	1. Стурбованість стресором або хворобою 2. Нездатність адаптуватися до хвороби або стресової події 3. Надмірне занепокоєння, тривожні думки, роздуми про хворобу чи стресовий чинник	• Початок протягом кількох днів після впливу стресового чинника, очікуване припинення протягом 6 місяців • Підпорогова симптоматика, не зумовлена іншим психічним розладом • Підвищений ризик самогубства, може призвести до серйозніших психічних розладів	• Розглядається як окремий розлад, який диференціюється лише за ступенем тяжкості (легкий, помірний, тяжкий)

Адаптовано за L. Grassi et al. ESMO Guidelines Committee. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. ESMO Open. 2023 Apr; 8 (2): 101155.

Продовження на стор. 24.

Клінічні рекомендації щодо лікування дорослих онкологічних пацієнтів із тривогою та депресією

Продовження. Початок на стор. 22.

Порівняння показників підшкал тривоги інструментів GAD-7 і HADS у дослідженні за участю 2141 пацієнта з раком виявило однакові зони під кривими з оптимальним пороговим значенням ≥ 7 балів для GAD-7 і ≥ 8 балів для HADS (Esser et al., 2018).

Депресія

Наявність депресії особливо важливо враховувати у пацієнтів, які виглядають замкнутими та яким важко співпрацювати з медичними працівниками під час лікування. Обізнаність про соціально-економічні детермінанти має вагоме значення, оскільки пацієнти з нижчим

соціально-економічним статусом частіше повідомляють про депресію та біль, відчуваючи більший глобальний тягар симптомів, ніж особи з вищим соціально-економічним статусом (Lloyd-Williams et al., 2021).

Власне, найпростіший підхід полягає в тому, щоб запитати у пацієнтів:

- чи відчувають вони депресію або страждання (основне питання);
- чи перебувають вони в поганому настрої та втратили цікавість до життя й діяльності (знижений настрій і втрата зацікавленості; двохосновні питання; Ryan et al., 2012).

Таблиця 2. Діагностичні критерії депресивних розладів в онкопацієнтів

Діагноз	Критерії DSM-5-TR			Критерії МКХ-11			
	Симптоми	Хронологія та порогові характеристики симптомів	Специфікатори	Симптоми	Хронологія та порогові характеристики симптомів	Кваліфікатори	
Великий депресивний розлад	1. Пригнічений настрій	• Тривалість 2 тижні	≥ 5 із 9 симптомів Істотне порушення функціонування Реакція на негаразди (наприклад, хворобу), клінічно оцінена як така, що перевищує нормальну	1. Пригнічений настрій	• Тривалість 2 тижні	≥ 5 із 10 симптомів • Істотне порушення функціонування • Після негараздів (наприклад, хвороби), ознаки тяжчі та наявні довше (місяць)	
	2. Втрата зацікавленості життям або задоволення	• Більшу частину дня • Майже щодня • Один із двох симптомів є істотним		2. Втрата зацікавленості або задоволення	• Більшу частину дня • Майже щодня • Один із двох симптомів є істотним		
	3. Зміна апетиту, збільшення або втрата маси тіла	5% маси тіла		3. Втрата концентрації уваги, нерішучість	Майже щоденно		
	4. Порушення сну	Безсоння або гіперсонія		4. Почуття нікчемності, провини	Майже щоденно		• Із вираженою тривогою • Із нетиповими рисами • Із меланхолією • Із психотичними ознаками • Із сезонним патерном
	5. Психомоторне сповільнення або ажитація	Має спостерігатися, а не просто бути суб'єктивним		5. Безнадійність	Майже щоденно		
	6. Втома, млявість	Майже щоденно		6. Суїцидальні думки	Думки ± плани		
	7. Почуття нікчемності, провини	Майже щоденно		7. Порушення сну	Значущі		
	8. Втрата концентрації уваги, нерішучість	Майже щоденно		8. Зміни апетиту/маси тіла	Значущі		
	9. Суїцидальні думки	Думки ± плани		9. Психомоторне сповільнення або ажитація	Таке, що спостерігається		
10. Втома, летаргія	Майже щоденно						
Стойкий депресивний розлад (дистимія)	Депресивний настрій упродовж 2 років із ≥ 2 із 6 симптомів: 1) анорексія 2) безсоння 3) втома 4) низька самооцінка 5) погана концентрація уваги або нерішучість 6) безнадійність	• Більшу частину дня, більше днів із симптомами, ніж без них* • Спринження значних страждань або погіршення соціальної, професійної чи іншої форми функціонування • Пацієнт може мати великий депресивний епізод	1. Якщо немає великого депресивного епізоду, визначте чисту дистимію 2. Якщо періодично трапляються великі депресивні епізоди, вкажіть, чи наявний такий епізод зараз	• Стойкий пригнічений настрій протягом 2 років із додатковими депресивними симптомами, без виникнення ВДР	• Переважну частину дня, більше днів із симптомами, ніж без них*	1. Із поточним епізодом 2. Рекурентний депресивний розлад, якщо триває понад 2 роки	
Розлад адаптації з депресивним настроєм	1. Виражений дистрес, непропорційний стресорній події 2. Значні порушення механізмів пристосування в соціальній, професійній або інших сферах функціонування	• Початок симптомів протягом 3 місяців після переживання стресора та припинення впродовж 6 місяців після наслідків стресора • Не пов'язані з іншим психічним розладом	• Тривога • Депресивний настрій • Змішані тривога – депресія • Порушення поведінкової сфери • Змішані розлади поведінки та емоцій • Неспецифічні	1. Стурбованість стресором або хворобою 2. Нездатність адаптуватися до хвороби або стресової події 3. Надмірне занепокоєння, тривожні думки, роздуми про хворобу чи стресовий чинник	• Початок протягом кількох днів після стресового чинника, очікуване припинення протягом 6 місяців • Підпорогова симптоматика, не зумовлена іншим психічним розладом • Підвищений ризик самогубства, може призвести до серйозніших психічних розладів	• Розглядається як окремий розлад, який диференціюється лише за ступенем тяжкості (легкий, помірний, тяжкий)	
Загальновизнані діагнози, наразі не додані до нозологічної системи DSM-5-TR або МКХ-11							
Діагноз	Симптоми	Хронологія та порогові характеристики симптомів	Специфікатори	Чинники ризику деморалізації			
Синдром деморалізації	1. Низький моральний дух, песимістичний настрій 2. Порушені механізми адаптації, відчуття невдачі 3. Відчуття «потрапляння в пастку» 4. Безнадійність 5. Відчуття безцільності 6. Порушення функціонування 7. Потенційні суїцидальні думки	• Симптоми зберігаються 2 тижні • 4 із 7 симптомів формують «поріг» розладу	Може бути коморбідним із ВДР або розладом адаптації	• Значна тяжкість симптомів фізичних і психічних захворювань, які ускладнюють механізми адаптації • Обтяжливі методи лікування • Тривалі або повторні госпіталізації • Нижча освіта та медична грамотність • Нижчий дохід і соціально-економічна депривація • Жіноча стать • Статус поза шлюбом (неодружені, одинокі, розлучені, вдовці/вдови) • Недостатня соціальна підтримка			

Цей підхід дієвий саме для початкового скринінгу, проте його недостатньо для загального оцінювання. Серед перевірених інструментів для оцінювання ознак депресії визнано є 21-пунктова шкала BDI, друге видання (BDI-II), хороші властивості психометричного тестування якої продемонстровано у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, зокрема з пізніми стадіями раку (Warmenhoven et al., 2012).

Субшкала депресії 7-пунктової шкали HADS фокусується на несоматичних симптомах депресії (граничний показник ≥ 8 балів для легких або межових випадків, ≥ 11 балів для підтвердженої депресії). Як зазначають дослідники, за поширеного раку може знадобитися вищий поріг, оскільки ангедонія (головний компонент, який виявляє HADS), може бути наявною наприкінці життя через посилення соматичних захворювань і не обов'язково є патогномонічною для депресії в цій популяції пацієнтів (Rayner et al., 2009).

Інструментом самооцінювання зі встановленими граничними показниками є PHQ-9, який оцінює кожен із дев'яти критеріїв DSM для ВДР:

- 1) для легкої депресії (5-9 балів);
- 2) для помірної (10-14 балів);
- 3) для помірно тяжкої (15-19 тяжкої);
- 4) для тяжкої (20-27 балів; Kroenke et al., 2001).

Цей інструмент валідований для популяції онкопацієнтів із пороговим показником 10 балів (клінічна депресія).

Коротку Единбурзьку шкалу депресії (BEDS) із шести пунктів розроблено та валідовано для пацієнтів із прогресуючим раком (Rodriguez-Mayoral et al., 2021).

Рекомендації

- Не використовуйте самі лише ультракороткі методи для діагностування клінічних розладів тривоги або депресії у хворих на рак, але такі засоби можна розглядати як перший етап скринінгу для виявлення можливих випадків (клас рекомендацій I, рівень доказовості B).
- Усі пацієнти з онкозахворюваннями мають проходити регулярний скринінг та оцінювання ознак тривоги на всіх фазах хвороби (клас III, рівень B).
- Для виявлення симптомів тривоги регулярно використовуйте перевірени інструменти скринінгу (клас II, рівень B).
- GAD-7 і HADS є запропонованими інструментами для скринінгу тривоги в усіх клінічних закладах, де лікують пацієнтів із раком (клас III, рівень C).
- Усі пацієнти з онкозахворюваннями мають проходити регулярне обстеження та перевірку на наявність депресії (наприклад, почуття пригніченості, безнадійності; відсутність зацікавленості чи задоволення від виконання будь-яких завдань; думки про самогубство) на всіх фазах хвороби (клас II, рівень B).
- Для рутинного оцінювання ознак депресії використовуйте лише перевірени інструменти скринінгу (клас II, рівень B).
- BDI-II та інструмент самооцінювання PHQ-9 рекомендовано в усіх клінічних онкологічних закладах (клас II, рівень B), а BEDS – в установах паліативної медицини (клас III, рівень B).

Лікування

Думки та рекомендації онкологів щодо психічного здоров'я мають першочергове значення для успіху втручання щодо тривоги та депресії у хворих на рак (Trevino et al., 2014).

Як зазначають дослідники, супроводжувана тривогою депресія асоційована з більшою тяжкістю та тривалістю хвороби, підвищеною частотою суїцидальних думок або поведінки, серйознішими функціональними порушеннями (Altamura et al., 2004; Fava et al., 2006; Wiethoff et al., 2004, 2010).

Лікарі-онкологи зобов'язані мати базове уявлення про доступні методи лікування депресії та тривоги; усунути матеріально-технічні та психологічні труднощі пацієнтів, пов'язані з прийняттям свого стану; м'яко заохочувати та заспокоювати.

Підтримка зв'язку з психоонкологічними підрозділами (або програмами) є важливим елементом для забезпечення персоналізованих підходів та отримання конкретних відгуків про психосоціальний стан направлених туди пацієнтів. Тривога й депресія можуть виникнути на будь-якій стадії життя та перебігу хвороби, тому обов'язковим є скринінг і оцінювання психологічних

симптомів, спостереження, за потреби – психофармакологічне чи психологічне лікування, скерування тих, хто потребує допомоги, до відповідних фахівців.

І психотерапевтичні, і психофармакологічні методи є ефективними. Проте фармакотерапія може бути дієвішою у разі сильної тривожності чи депресії, тоді як пацієнти з легкими й помірними симптомами можуть отримати користь лише від психотерапії (Fournier et al., 2010; Driessen et al., 2010).

Психотерапевтичні методи

Основні психотерапевтичні методи передбачають:

- психоосвіту;
- підтримувальну терапію або консультування;
- когнітивну поведінкову терапію (КПТ);
- навчання релаксації;
- терапію на основі усвідомленості (майндфулнес) (яка охоплює зниження стресу і когнітивну терапію на основі майндфулнес);
- терапію розв'язання проблем;
- міжособистісну і підтримувально-експресивну терапію (Тео et al., 2019).

Для пацієнтів із пізньою стадією раку та тривогою або депресією засобами лікування першої лінії, підтвердженими даними рандомізованих контрольованих досліджень, є:

- групова підтримувально-експресивна терапія;
- інтервенції або психологічне втручання, орієнтовані на осмислення;

- терапія збереження гідності та методологія «Лікувати рак і жити змістовно» (Managing Cancer and Living Meaningfully, CALM; Breitbart et al., 2018; Rodin et al., 2018).

Також нині зростає зацікавленість онлайн-методиками, які активно застосовували ще під час пандемії COVID-19 (Willems et al., 2020).

Психофармакологічні засоби

Тривога

Попри значне поширення тривоги серед онкопацієнтів які отримують протипухлинне лікування і переживають виражений психічний стрес через це, і часте застосування анксиолітичних препаратів, нині є лише обмежені дані щодо їх використання при онкологічних захворюваннях (Salt et al., 2017).

Багато пацієнтів, які отримують системне протипухлинне лікування, вживають анксиолітичні препарати для запобігання нудоті (наприклад, лоразепам, оланзапін, прохлорперазин). Проте даних, які підтверджують їх використання як анксиолітиків у пацієнтів з онкозахворюванням, наразі недостатньо.

Ефективні класи лікарських засобів для лікування ситуативної тривоги та тривожних розладів передбачають застосування:

- АД;
- бензодіазепінів;
- антипсихотиків та інших седативних або снодійних засобів.

Депресія

Психофармакотерапія депресії у пацієнтів з онкозахворюваннями переважно полягає в прийманні АД. Відомо, що 10-15% таких пацієнтів отримують АД як засіб для нормалізації сну, додаткового знеболювання та/або для усунення тривоги, навіть якщо в них не діагностовано депресію. Водночас, як застерігають вчені, простежується тенденція до надмірного використання АД у пацієнтів за незначної депресії та недостатнього – у разі ВДР (Panjwani and Li, 2021).

Загалом приймання АД допомагає зменшити симптоми депресії (до 70%), але вони є менш ефективними з погляду досягнення ремісії депресії при застосуванні одного АД (до 30-40%; Thom et al., 2019).

Отже, увага до призначення АД є першочерговою, разом із потенційним використанням додаткової або ад'ювантної терапії для резистентних до лікування пацієнтів (наприклад, метилфенідат як додаткова терапія до міртазапіну в невиліковно хворих із ВДР) (Ng et al., 2014).

Є також обмежені дані на підтвердження застосування психофармакологічних засобів для лікування депресії в онкопацієнтів, хоча наявні рекомендації для онкологів (Grassi et al., 2018).

Найдостовірніші дані клінічних випробувань отримано для пароксетину, але наявні також суперечливі свідчення про те, що приймання цього АД пов'язане зі зниженням рівня ендоксифену (метаболіта тамоксифену).

Проте, згідно з отриманими даними, одночасне застосування тамоксифену й АД не чинить постійного негативного впливу на клінічні результати та виживаність у пацієнтів із раком молочної залози (Bradbury et al., 2022). Також існує загальна думка та консенсус щодо того, що селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) й АД споріднених класів мають сприятливий профіль безпеки.

Нещодавно отримано обнадійливі дані щодо застосування класичних (наприклад, псилоцибін) або атипичних (наприклад, кетамін) психоделіків для лікування пацієнтів із депресією в умовах надання паліативної допомоги (Schimmel et al., 2022).

Зокрема, за даними деяких проведених раніше досліджень, СІЗЗС є найкращим вибором лікування, якщо очікувана тривалість життя становить ≥ 4 -6 тижнів, тоді як психостимулятори або психоделіки можна використовувати, якщо очікувана тривалість життя становить < 3 тижнів (Johnson, 2018).

Автори низки оглядів дійшли висновку, що АД є ефективними засобами для лікування пацієнтів із раком і депресією, але необхідні додаткові психофармакологічні дослідження (Faller et al., 2013; Ostuzzi et al., 2015, 2018).

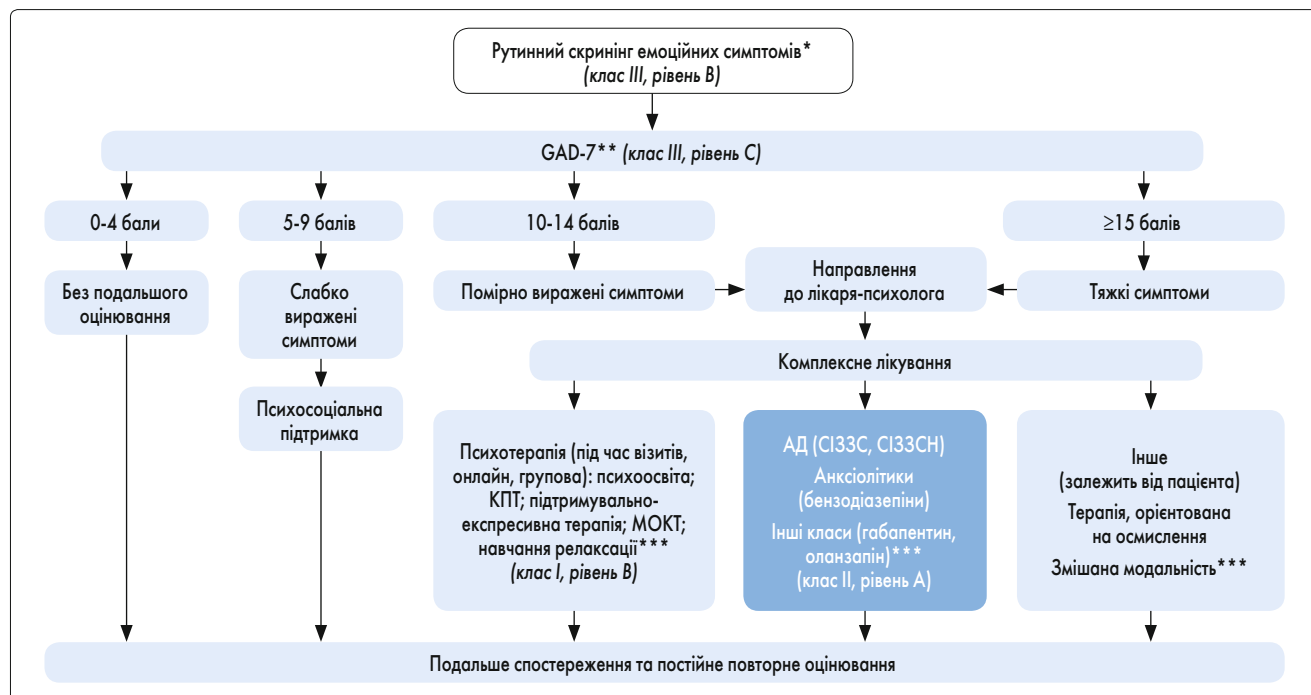


Рис. 1. Скринінг і лікування пацієнтів із симптомами тривоги/тривожними розладами

Білий – загальні категорії або стратифікація; блакитний – інші аспекти ведення; синій – системна терапія; МОКТ – майндфулнес-орієнтована когнітивна терапія; СІЗЗС – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну.

* Під час діагностування, лікування, завершення лікування, рецидиву та коли необхідно.

** Тривожний настрій (почуття напруження, занепокоєння); зацікавленість на роздумах (румінація) про рецидиви, що призводить до втрати працездатності; порушення сну, ажитація, труднощі з концентрацією.

*** У разі потреби.

Адаптовано за L. Grassi et al. ESMO Guidelines Committee. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. ESMO Open. 2023 Apr; 8 (2): 101155.

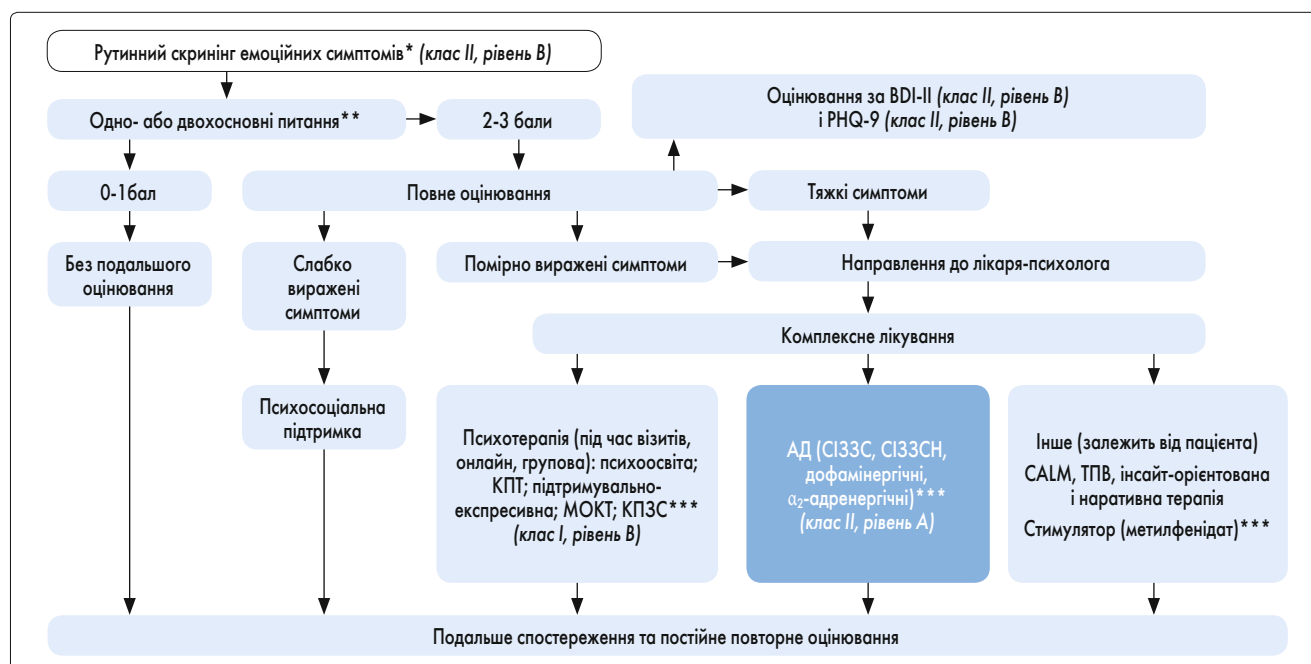


Рис. 2. Скринінг і лікування пацієнтів із симптомами депресії

Білий – загальні категорії або стратифікація; блакитний – інші аспекти ведення; синій – системна терапія; КПЗС – когнітивно-поведінковий підхід до зменшення стресу;

ТПВ – терапія прийняття й відповідальності.

* Під час діагностування, лікування, завершення лікування, рецидиву та коли необхідно.

** Пригнічений настрій (пригніченість, депресія, безпорадність/безнадія); анегедонія (слабкий інтерес або задоволення від виконання завдань).

*** У разі потреби.

Адаптовано за L. Grassi et al. ESMO Guidelines Committee. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. ESMO Open. 2023 Apr; 8 (2): 101155.

Рекомендації

- Поєднання психотерапевтичних і психофармакологічних методів лікування тривоги та депресії є ефективнішим, ніж застосування цих підходів окремо (клас I, рівень A).
- Для пацієнтів із симптомами тривоги та депресії розгляньте застосування КПТ, майндфулнес-орієнтованої когнітивної терапії, психоосвіти та підтримувально-експресивної терапії (клас I, рівень B).
- Терапія, орієнтована на осмислення і збереження гідності, рекомендована онкопацієнтам за певних ситуацій (зокрема, наприкінці життя) (клас I, рівень A).
- Попри обмежені дані щодо ефективності АД у хворих на рак, їх застосування настійно рекомендовано для полегшення симптомів, зважаючи на спостережувані переваги за інших умов та сприятливі профілі безпеки (клас II, рівень A).
- СІЗЗС притаманно мало значущих лікарських взаємодій (за винятком впливу на метаболізм тамоксифену, який є найменшим для есциталопраму, сертраліну й венлафаксину). Єдиним АД, для якого продемонстровано негативний клінічний результат, є пароксетин; його призначення слід уникати пацієнтам, що приймають тамоксифен (клас II, рівень E).

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа
читайте на сайті www.esmo.org.

Вперше надруковано у *НейроNews*, № 4, 2023 р.

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!



А.І. Алексєва, фахівець з епідеміологічного нагляду Медичної лабораторії CSD LAB, м. Київ

Роль мікробіологічного моніторингу у визначенні мікробного пейзажу та поширеності антибіотикорезистентних мікроорганізмів



A.I. Алексєва



Протягом останніх десятиліть значної актуальності набула проблема резистентності до протимікробних препаратів (РПП). Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила, що РПП є однією з десяти найбільших глобальних загроз громадському здоров'ю, з якими стикається людство.

Стійкі до протимікробних препаратів (ПМП) мікроорганізми спричиняють інфекційні хвороби, у тому числі інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПНМД), які важко лікувати наявними препаратами. Такі інфекції призводять до збільшення тривалості перебування в стаціонарах, додаткових фінансових витрат і в деяких випадках – до смерті. З глобальної точки зору, якщо не вдаватиметься контролювати РПП, кількість смертей від хвороб, зумовлених стійкими до антибіотиків бактеріями, до 2050 року може сягнути 10 млн випадків (за результатами проведених досліджень).

В Україні у 2021 році проведено пілотне дослідження, метою якого було оцінити поширеність ІПНМД у закладах охорони здоров'я, що надають стаціонарну допомогу цілодобово. За результатами дослідження поширеність ІПНМД склала 5,7% (дані ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»). На підставі того, що у 2019 році в Україні було госпіталізовано 7,4 млн осіб, розраховано: на ІПНМД захворіли близько 422 тисяч пацієнтів, померли від ІПНМД близько 42 тисяч людей (рис. 1).

До відділень із високим ризиком захворювання на ІПНМД належать відділення хірургічного профілю та анестезіології, реанімації й інтенсивної терапії, у яких поширеність ІПНМД становила 10%. Найпоширенішими були інфекції ділянки хірургічного втручання – серед усіх типів ІПНМД їх частка склала 33,7%.

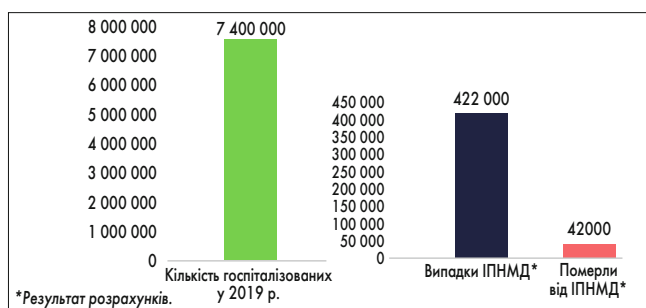


Рис. 1. Поширеність ІПНМД у закладах охорони здоров'я, що надають стаціонарну допомогу цілодобово (за даними пілотного дослідження в Україні, 2021 р.)

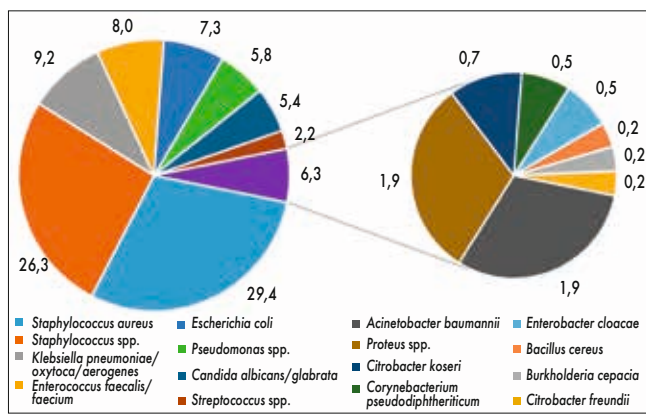


Рис. 2. Структура виділених мікроорганізмів за видами, %

Вагомий внесок у заходи з епідеміологічного нагляду за ІПНМД та боротьби з РПП робить лабораторна служба. Не стоїть осторонь від цієї проблеми й Медична лабораторія CSD LAB. У лабораторії мікробіології ідентифікація збудників здійснюється лише автоматично на аналізаторі MALDI Biotyper Sirius IVD System, робота якого базується на технології MALDI-TOF і на сьогодні є референтним методом у бактеріології. Чутливість до ПМП визначають відповідно до європейських стандартів EUCAST. Для встановлення чутливості до ПМП застосовують диско-дифузійний метод та автоматичний метод із виявленням мінімальних концентрацій ПМП, які пригнічують видимий ріст досліджуваних мікроорганізмів.

За результатами виконаних досліджень проводиться аналітична робота. Налаштовується можливість надавати аналіз даних локального мікробіологічного моніторингу для медичних закладів. Зокрема, проведено аналіз результатів мікробіологічних досліджень виділень із ран, виконаних у лабораторії мікробіології CSD LAB. Вибірка для аналізу сформована за результатами досліджень виділень із ран при первинному обстеженні пацієнтів за 12 місяців 2022 р., визначення чутливості до антибіотиків виконувалося диско-дифузійним методом. Позитивні результати становили 75,5% від усіх протестованих проб.

Проведено вивчення видового складу збудників ранових інфекцій і фенотипове визначення резистентності до ПМП за допомогою програмного забезпечення WHONET 2022.

Загалом грампозитивні мікроорганізми склали 66,7% виділених ізолятів, грамнегативні – 27,9%, гриби – 5,4%. У структурі виділених мікроорганізмів понад половину усіх ізолятів припадає на *Staphylococcus aureus* (29,4%) та інші види *Staphylococcus* (26,3%; рис. 2).

Мікробний пейзаж ранової інфекції доповнили *Klebsiella* spp. – 9,2%, *Enterococcus* spp. – 8%, *Escherichia coli* – 7,3%, *Pseudomonas* spp. – 5,8%, *Candida* spp. – 5,4%, *Streptococcus* spp. – 2,2%. Серед інших ізолятів, що склали 6,3%, виділяли *Acinetobacter baumannii*, *Proteus* spp., *Citrobacter koseri*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Enterobacter cloacae*, *Bacillus cereus*, *Burkholderia cepacia* та *Citrobacter freundii*.

Відповідно до даних фенотипового визначення резистентності до ПМП встановлено, що четверту частину (26%) серед виділених збудників склали мультирезистентні (MDR) ізоляти, тобто ізоляти, стійкі до більш ніж двох груп ПМП. У структурі MDR ізолятів *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus* становили по 19%, *Klebsiella pneumoniae* – 15%, *Escherichia coli* та *Acinetobacter baumannii* – по 6%, *Enterococcus faecalis* – 2%, *Enterococcus faecium* – 1%. З-поміж виділених MDR мікроорганізмів 67% склали патогени групи ESKAPE.

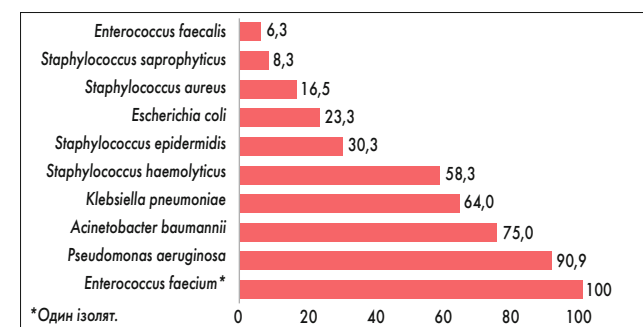


Рис. 3. Частота виділення MDR серед ізолятів виду мікроорганізму, %

Частота визначення MDR серед усіх виділених ізолятів певного виду була найвищою для *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* та *Klebsiella pneumoniae* (90,9; 75 та 64% відповідно; рис. 3).

При обробці даних за допомогою програмного забезпечення WHONET 2022 виявлено, що продуцентами β-лактамази розширеного спектра були 30% ізолятів *Escherichia coli*, 56% *Klebsiella pneumoniae*, 14% *Klebsiella oxytoca*, 83% *Proteus mirabilis*, 50% *Proteus vulgaris*. 8,3% ізолятів золотистого стафілокока визначено метицилінорезистентними, 6,3% *Enterococcus faecalis* – стійкими до ванкомицину.

Поміж ізолятів з важливим опором і пріоритетних для інфекційного контролю найбільше було *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*.

Аналіз результатів власних досліджень Медичної лабораторії CSD LAB щодо визначення чутливості виділених мікроорганізмів до ПМП подано у таблиці.

Так, 80–93% протестованих ізолятів *Staphylococcus aureus* чутливі до азитроміцину, амікацину, гентаміцину, лінезоліду, цефокситину, оксациліну, триметоприму/сульфаметоксазолу, 83–97% ізолятів *Enterococcus faecalis* – до амоксициліну/клавуланової кислоти, ампіциліну/сульбактаму, тейкопланіну, ванкомицину, моксифлоксацину, лінезоліду, норфлоксацину, ципрофлоксацину. 80–83% ізолятів *Escherichia coli* чутливі до амоксициліну/клавуланової кислоти, ампіциліну/сульбактаму, піперациліну/тазобактаму, гентаміцину, а 80–96% ізолятів *Staphylococcus epidermidis* – до амікацину, гентаміцину, лінезоліду, цефокситину, оксациліну, триметоприму/сульфаметоксазолу. 92 та 100% ізолятів *Staphylococcus haemolyticus* чутливі до амікацину й лінезоліду відповідно. 91–100% ізолятів *Staphylococcus saprophyticus* чутливі до амікацину, гентаміцину, лінезоліду, цефокситину, оксациліну, триметоприму/сульфаметоксазолу.

Найскладніші обрати препарати для емпіричної протимікробної терапії (ПМТ) таких збудників ранової інфекції, як *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*. За результатами досліджень частка чутливих ізолятів *Klebsiella pneumoniae* до усіх протестованих препаратів склала від 32 до 69%. До амікацину та цефтазидиму/авібактаму чутливі лише 53% ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*. Чутливі до цефтазидиму, імipенему, меропенему й амікацину від 33 до 63% ізолятів *Acinetobacter baumannii*.

Відповідно до результатів мікробіологічного моніторингу виділень із ран, провідними збудниками ранової інфекції були *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*, а найчастішим етіологічним збудником – *Staphylococcus aureus* (29,4%).

26% серед виділених мікроорганізмів склали MDR ізоляти. З-поміж них переважали *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Klebsiella pneumoniae*. Частота виділення MDR ізолятів у межах виду була найвищою для *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* та *Klebsiella pneumoniae*.

За результатами визначення чутливості виділених мікроорганізмів до ПМП виявлена висока чутливість усіх видів *Staphylococcus*, крім *S. haemolyticus*, до амікацину, гентаміцину, лінезоліду, цефокситину, оксациліну, триметоприму/сульфаметоксазолу, висока чутливість *Enterococcus faecalis* до захищених пеніцилінів, глікопептидів, фторхінолонів та лінезоліду, висока чутливість *Escherichia coli* до захищених пеніцилінів і гентаміцину.

Проблемним є визначення препаратів для емпіричної терапії при підозрі на інфікування ран грамнегативними збудниками, зокрема *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* чи *Acinetobacter baumannii*, оскільки не встановлено ПМП, до яких вони були б високочутливими. У цьому випадку виникає потреба у комбінованій ПМТ.

Результати мікробіологічного моніторингу у Медичній лабораторії CSD LAB надають інформацію про спектр збудників для певних локалізацій патологічного процесу, про локальний мікробіологічний профіль стаціонарів, результати вивчення чутливості до ПМП виділених збудників і виявлені профілі опору. Отримані дані допомагають визначити тенденції розвитку РПП, обрати препарати для емпіричної ПМТ, виявляти пріоритетні для інфекційного контролю та громадського здоров'я мікроорганізми.

Таким чином, аналіз даних локального (місцевого) мікробіологічного моніторингу може слугувати надійним інструментом для того, щоб вчасно оцінити ризики та вжити заходів профілактики ІПНМД. Орієнтуючись на результати вивчення чутливості виділених ізолятів до ПМП, можна ефективно визначити тактику ПМТ, а значить – покращити її ефективність і зменшити поширеність РПП. Також дані мікробіологічного моніторингу затребувані при розрахунку показників оцінювання ефективності адміністрування ПМП. Пріоритизація цієї тематики буде актуальною не тільки для епідеміологів, мікробіологів і клініцистів, а й для наукової спільноти. А розуміння тягаря РПП як загрози здоров'ю людей має вирішальне значення для прийняття обґрунтованих управлінських рішень, акцентує увагу на важливості розширення потужностей мікробіологічного скринінгу та систем збору даних.

Мікробний ізолят	ПМП, до яких частка чутливих ізолятів становить*		
	80-100%	21-79%	0-20%
<i>Staphylococcus aureus</i>	Азитроміцин, амікацин, гентаміцин, лінезолід, цефокситин, оксацилін, триметоприм/сульфаметоксазол	Бензилпеніцилін, еритроміцин, ципрофлоксацин	
<i>Enterococcus faecalis</i>	Амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам, тейкопланін, ванкомицин, моксифлоксацин, лінезолід, норфлоксацин, ципрофлоксацин	Левовфлоксацин	Іміпенем
<i>Escherichia coli</i>	Амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам, піперацилін/тазобактам, гентаміцин	Амікацин, цефепім, левовфлоксацин, цефтріаксон, ципрофлоксацин	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		Амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам, піперацилін/тазобактам, гентаміцин, амікацин, цефепім, левовфлоксацин, цефтріаксон, ципрофлоксацин, нітрофурантоїн	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Амікацин, цефтазидим/авібактам	Іміпенем, цефтазидим, азтреонам, ципрофлоксацин
<i>Acinetobacter baumannii</i> **		Амікацин, імipенем, меропенем, цефтазидим/авібактам	Цефепім, ципрофлоксацин
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Амікацин, гентаміцин, лінезолід, цефокситин, оксацилін, триметоприм/сульфаметоксазол	Азитроміцин, еритроміцин	Бензилпеніцилін, ципрофлоксацин
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> **	Амікацин, лінезолід	Гентаміцин, цефокситин, триметоприм/сульфаметоксазол	Бензилпеніцилін, еритроміцин, ципрофлоксацин
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> **	Амікацин, гентаміцин, лінезолід, цефокситин, оксацилін, триметоприм/сульфаметоксазол	Азитроміцин, еритроміцин, бензилпеніцилін, ципрофлоксацин	

*Включено результати чутливості достатньої кількості протестованих мікробних ізолятів до кожного з ПМП.

**Отримані дані інтерпретувати з обережністю через незначну кількість досліджених ізолятів.



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

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

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

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

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



**ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ**



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



**РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ**



**ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ**



ВАКЦИНИ



ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

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



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

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



C-ANPROM/UA/OG/0001

Ефективність і безпека бригаатинібу у пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним ALK+ НДРЛ

Остаточні результати дослідження III фази ALTA-1L

Бригатиніб є перспективним інгібітором кінази анапластичної лімфоми (ALK) другого покоління, що продемонстрував ефективність при недрібноклітинному раку легені (НДРЛ). У дослідженні III фази ALTA-1L порівнювали ефективність і безпеку бригаатинібу та кризотинібу у пацієнтів з НДРЛ і мутацією ALK (ALK+), які раніше не отримували терапію інгібіторами тирозинкінази (ІТК). У остаточному аналізі ALTA-1L порівнювали ефективність застосування бригаатинібу й кризотинібу у підгрупах хворих азійського (n=108) та неазійського (n=167) походження. Застосування бригаатинібу забезпечувало вищу порівняно з кризотинібом виживаність без прогресування (ВБП) в обох підгрупах пацієнтів за оцінкою незалежного контрольного комітету (BIRC).

Рearанжування генів ALK виявляють приблизно у 3-5% пацієнтів з НДРЛ, вони трапляються з однаковою частотою серед азійської та неазійської популяції пацієнтів [1-4]. Інгібітори ALK (кризотиніб, алектиніб, церитиніб, бригаатиніб і лорлатиніб) продемонстрували ефективність у лікуванні пацієнтів з ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували ІТК [5-12]. Кризотиніб, перший схвалений інгібітор ALK, показав ефективність вищу за пеметрексед у комбінації з препаратами платини у раніше не лікованих пацієнтів [6]. Дослідження ефективності та безпеки кризотинібу й алектинібу продемонстрували зіставну ефективність в азійських та неазійських когортах пацієнтів [4, 8, 13-16].

Бригатиніб – інгібітор ALK нового покоління, спрямований на широкий спектр мутацій резистентності до ALK [17-19]. У клінічному дослідженні III фази ALTA-1L (використання бригаатинібу при ALK+ НДРЛ у першій лінії; NCT02737501) порівнювали ефективність бригаатинібу та кризотинібу в лікуванні пацієнтів з поширеним ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували ІТК [9-11]. Первинна кінцева точка дослідження – ВБП, що оцінювалася BIRC сліпим методом, була досягнута в першому

проміжному аналізі та підтверджена в другому проміжному аналізі [9, 10]. У першому проміжному аналізі ALTA-1L підгруповий аналіз азійських і неазійських пацієнтів показав більш тривалу ВБП, оцінену BIRC, при терапії бригаатинібом порівняно з кризотинібом в обох популяціях (відношення ризиків – ВР – прогресування захворювання або смерті в азійців 0,41; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,20-0,86; у неазійців 0,54; 95% ДІ 0,33-0,90) [9]. В остаточному аналізі з медіаною спостереження для бригаатинібу 40,4 міс бригаатиніб зберігав перевагу щодо ВБП за оцінкою BIRC (ВР 0,48; 95% ДІ 0,35-0,66; p < 0,0001) з медіаною ВБП 24,0 проти 11,0 міс відповідно [11].

Дизайн та методи

ALTA-1L – відкрите рандомізоване міжнародне дослідження III фази. До дослідження були включені дорослі пацієнти ≥ 18 років з місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ та принаймні одним визначеним вогнищем за критеріями відповіді солідних пухлин (RECIST, v1.120), які раніше не отримували терапії ІТК. Пацієнти повинні були мати мутацію ALK за локально визначеними тестами. Включені

були також пацієнти з безсимптомними або стабільними метастазами в центральній нервовій системі. З дослідження були виключені пацієнти, які попередньо отримали більше одного курсу системної протипухлинної терапії або променевої терапії протягом 14 днів до введення першої дози досліджуваного препарату.

Пацієнти були рандомізовані на дві групи у співвідношенні 1:1 для перорального прийому бригаатинібу у дозі 180 мг 1 раз на добу (з 7-денним введенням на початку лікування в дозі 90 мг 1 раз на добу) або кризотинібу 250 мг 2 рази на добу у 28-денних циклах. Пацієнтів додатково стратифікували за наявністю або відсутністю метастазів у головному мозку на початку дослідження та завершенням принаймні одного повного циклу хімотерапії з приводу місцево-поширеного чи метастатичного НДРЛ (так або ні). Лікування тривало до прогресування захворювання за оцінкою BIRC, розвитку неприйнятної токсичності або інших критеріїв припинення лікування. Оцінка відповіді з боку інтракраніальних метастазів здійснювалася незалежно від оцінки системної відповіді. Перехід з групи кризотинібу в групу бригаатинібу дозволявся при прогресуванні захворювання після 10-денного періоду виведення. Прийом бригаатинібу можна було продовжувати після прогресування захворювання на розсуд дослідника. При виникненні побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням (ПРЛ), дозволялися перерви у прийомі або зниження дози препарату.

Первинною кінцевою точкою дослідження було обрано ВБП згідно з критеріями RECIST. Вторинними кінцевими точками були підтверджена частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), підтверджена ЧОВ з боку інтракраніальних метастазів, «інтракраніальна» ВБП, загальна виживаність (ЗВ), тривалість відповіді на терапію та безпека. Оцінку стану проводили через кожні 8 тижнів до 14-го циклу, далі – кожні 12 тижнів до завершення лікування. Відповідь підтверджували не раніше ніж через 4 тижні після первинної відповіді. Побічні реакції (ПР) класифікували згідно зі зведеною термінологією ПР Національного інституту раку США (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Результати Пацієнти

Загалом було рандомізовано 275 пацієнтів, з яких 108 (39%) були азійської раси і 167 (61%) неазійської. Середній вік, маса тіла та індекс маси тіла пацієнтів азійського походження були дещо меншими, ніж у пацієнтів неазійської когорти (табл. 1). Більше пацієнтів азійського походження мали статус I за класифікацією Східної об'єднаної онкологічної групи порівняно з неазійською популяцією (табл. 1). Інших

істотних відмінностей між популяціями або між пацієнтами, які отримували бригаатиніб та кризотиніб, не було.

Ефективність

Виживаність без прогресування. Відповідно до отриманих результатів у загальній популяції, бригаатиніб продемонстрував вищу ВБП за оцінкою BIRC порівняно з кризотинібом у пацієнтів як азійського, так і неазійського походження. У пацієнтів з азійської підгрупи ВР для ВБП становило 0,35 (95% ДІ 0,20-0,59; p=0,0001 за логранговим тестом; рис. 1А). У неазійських пацієнтів ВР становило 0,56 (95% ДІ 0,38-0,84; p=0,0041 за логранговим тестом; рис. 1Б).

Частота системної відповіді та тривалість відповіді. У пацієнтів азійського походження підтверджена ЧОВ за оцінкою BIRC (n/N) становила 80% (47/59; 95% ДІ 67-89) у групі бригаатинібу та 71% (35/49; 95% ДІ 57-83) у групі кризотинібу (табл. 1). У пацієнтів неазійського походження підтверджена ЧОВ дорівнювала 71% (55/78; 95% ДІ 59-80) при застосуванні бригаатинібу та 57% (51/89; 95% ДІ 46-68) при використанні кризотинібу. Показники контролю захворювання були подібними в обох підгрупах. Тривалість відповіді у пацієнтів з підтвердженою відповіддю була довшою при лікуванні бригаатинібом із середньою тривалістю 22,2 та 11,0 міс в азійських пацієнтів, які отримували бригаатиніб і кризотиніб відповідно. Медіана тривалості відповіді становила 41,4 міс для бригаатинібу порівняно з 19,4 міс для кризотинібу в неазійській підгрупі (табл. 1).

Загальна виживаність. Загалом 92 пацієнти померли на дату припинення збору даних (29 січня 2021 р.). Більше пацієнтів померло в групі кризотинібу: серед азійських пацієнтів у групі бригаатинібу – 13 (22%), кризотинібу – 14 (29%); серед неазійських пацієнтів у групі бригаатинібу 28 (36%), кризотинібу – 37 (42%). Тенденція щодо ЗВ була на користь бригаатинібу як в азійській, так і в неазійській популяціях (ВР для ЗВ азійських пацієнтів 0,71; 95% ДІ 0,33-1,53; p=0,4063 за логранговим тестом; у неазійських пацієнтів 0,89; 95% ДІ 0,54-1,46; p=0,6800 за логранговим тестом).

Ефективність у пацієнтів з метастазами в головному мозку. Загалом 96 пацієнтів початково мали метастази в головному мозку за оцінкою BIRC (азійські пацієнти групи бригаатинібу – 21, кризотинібу – 18; неазійські пацієнти групи бригаатинібу – 26, кризотинібу – 31). ЧОВ з боку інтракраніальних метастазів у пацієнтів як азійського, так і неазійського походження, які отримували бригаатиніб, була вищою, ніж у пацієнтів, котрі приймали кризотиніб. Підтверджена ЧОВ з боку інтракраніальних метастазів у пацієнтів азійської когорти становила 62% (13/21; 95% ДІ 38-82) у групі бригаатинібу та 33% (6/18; 13-59) – кризотинібу (відношення шансів для бригаатинібу порівняно з кризотинібом 7,24; 95% ДІ 1,22-42,87; p=0,0212; табл. 1). У пацієнтів неазійського походження підтверджена ЧОВ з боку інтракраніальних

Категорія	Пацієнти азійського походження			Пацієнти неазійського походження		
	Бригатиніб	Кризотиніб	ВР (95% ДІ) ^a	Бригатиніб	Кризотиніб	ВР (95% ДІ) ^a
	59	49		78	89	
Кількість пацієнтів, n (%)	47 (80) (67-89)	35 (71) (57-83)	1,70 (0,69-4,18); p=0,2546	55 (71) (59-80)	51 (57) (46-68)	1,77 (0,93-3,36); p=0,0783
ЧОВ, n (%) (95% ДІ)	53 (90) (79-96)	45 (92) (80-98)		64 (82) (72-90)	74 (83) (74-90)	
Медіана тривалості відповіді, міс (95% ДІ)	22,2 (16,6 – НО)	11,0 (9,1-19,3)		41,4 (22,2 – НО)	19,4 (11,1-35,8)	
Вірогідність збереження відповіді, % (95% ДІ)						
1 рік	76 (61-86)	46 (28-63)		79 (66-88)	63 (47-75)	
2 роки	48 (33-62)	25 (11-41)		60 (45-72)	42 (27-56)	
3 роки	46 (31-60)	14 (4-29)		52 (37-64)	33 (19-48)	
Пацієнти з будь-якими метастазами в головному мозку на початковому етапі (за оцінкою BIRC ^b)						
Кількість пацієнтів	21	18		26	31	
Підтверджена ЧОВ з боку інтракраніальних метастазів, n (%) (95% ДІ)	13 (62) (38-82)	6 (33) (13-59)		18 (69) (48-86)	1 (3) (0-17)	
Повна відповідь з боку інтракраніальних метастазів, n (%)	11 (52)	0	7,24 (1,22-42,87); p=0,0212	10 (38)	1 (3)	71 (6,86-734,32); p < 0,0001
Тривалість відповіді з боку інтракраніальних метастазів, n (%)	2 (10)	6 (33)		8 (31)	0	

НО – не оцінюється.

^aВР (бригатиніб проти кризотинібу) та p отримані з тесту Кокрана – Мантеля – Хензеля, стратифікованого за наявністю метастазів у головному мозку на початку лікування та попередньої хімотерапії з приводу місцево-поширеного або метастатичного НДРЛ.

^bВідповідь з боку інтракраніальних метастазів оцінювали незалежно від системної відповіді різні рецензенти.

Продовження на стор. 30.

Ефективність і безпека бригаатинібу у пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним ALK+ НДРЛ

Остаточні результати дослідження III фази ALTA-1L

Продовження. Початок на стор. 29.

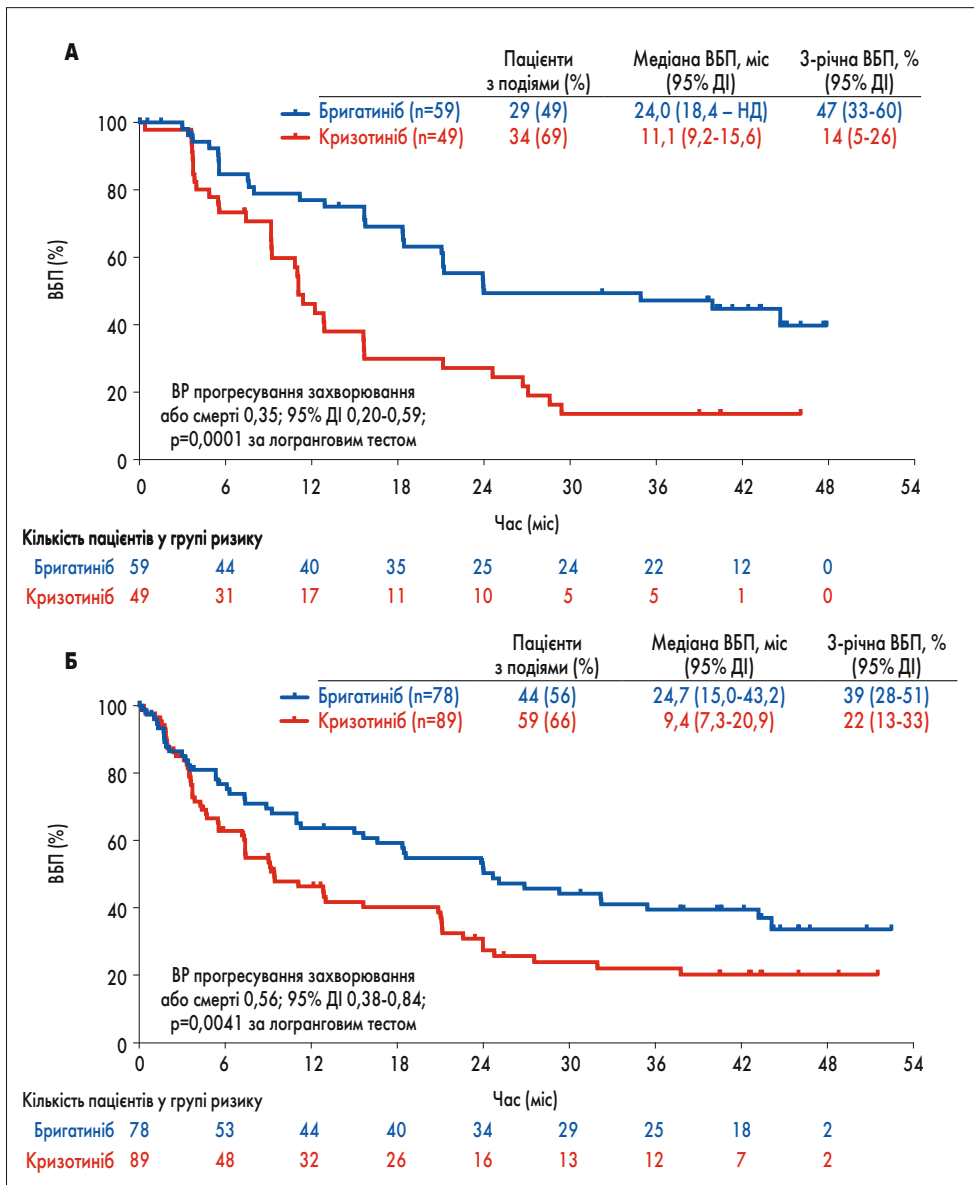


Рис. 1. Ефективність бригаатинібу й кризотинібу у пацієнтів азійської та неазійської популяції з ALK+ НДРЛ: ВБП за Капланом – Меєром, оцінена BIRC для пацієнтів азійського (А) та неазійського (Б) походження

ПР	Пацієнти азійського походження				Пацієнти неазійського походження			
	Бригатиніб (n=59)		Кризотиніб (n=48)		Бригатиніб (n=77)		Кризотиніб (n=89)	
	Будь-який ступінь	Ступінь ≥3	Будь-який ступінь	Ступінь ≥3	Будь-який ступінь	Ступінь ≥3	Будь-який ступінь	Ступінь ≥3
ПР, n (%)								
Будь-які	59 (100)	59 (100)	59 (100)	59 (100)	59 (100)	59 (100)	59 (100)	59 (100)
Що призвели до зниження дози	27 (46)	-	9 (19)	-	33 (43)	-	25 (28)	-
Що призвели до переривання терапії	43 (73)	-	21 (44)	-	55 (71)	-	44 (49)	-
Що призвели до відміни терапії	5 (8)	-	3 (6)	-	13 (17)	-	9 (10)	-
ПР, про які повідомляли ≥25% пацієнтів, n (%)								
Діарея	30 (51)	1 (2)	23 (48)	0	49 (64)	2 (3)	54 (61)	4 (4)
Підвищений рівень КФК у крові	30 (51)	20 (34)	7 (15)	1 (2)	38 (49)	16 (21)	16 (18)	1 (1)
Кашель	22 (37)	0	6 (13)	0	27 (35)	0	23 (26)	0
Підвищення АСТ	18 (31)	4 (7)	21 (44)	3 (6)	13 (17)	2 (3)	19 (21)	8 (9)
Підвищення АЛТ	18 (31)	4 (7)	21 (44)	3 (6)	13 (17)	2 (3)	28 (31)	11 (12)
Запор	15 (25)	0	16 (33)	0	12 (16)	1 (1)	41 (46)	0
Нудота	14 (24)	0	27 (56)	2 (4)	31 (40)	3 (4)	54 (61)	2 (2)
Бльовання	11 (19)	0	20 (42)	1 (2)	19 (25)	2 (3)	41 (46)	2 (2)
Периферичні набряки	3 (5)	0	19 (40)	0	10 (13)	1 (1)	44 (49)	1 (1)

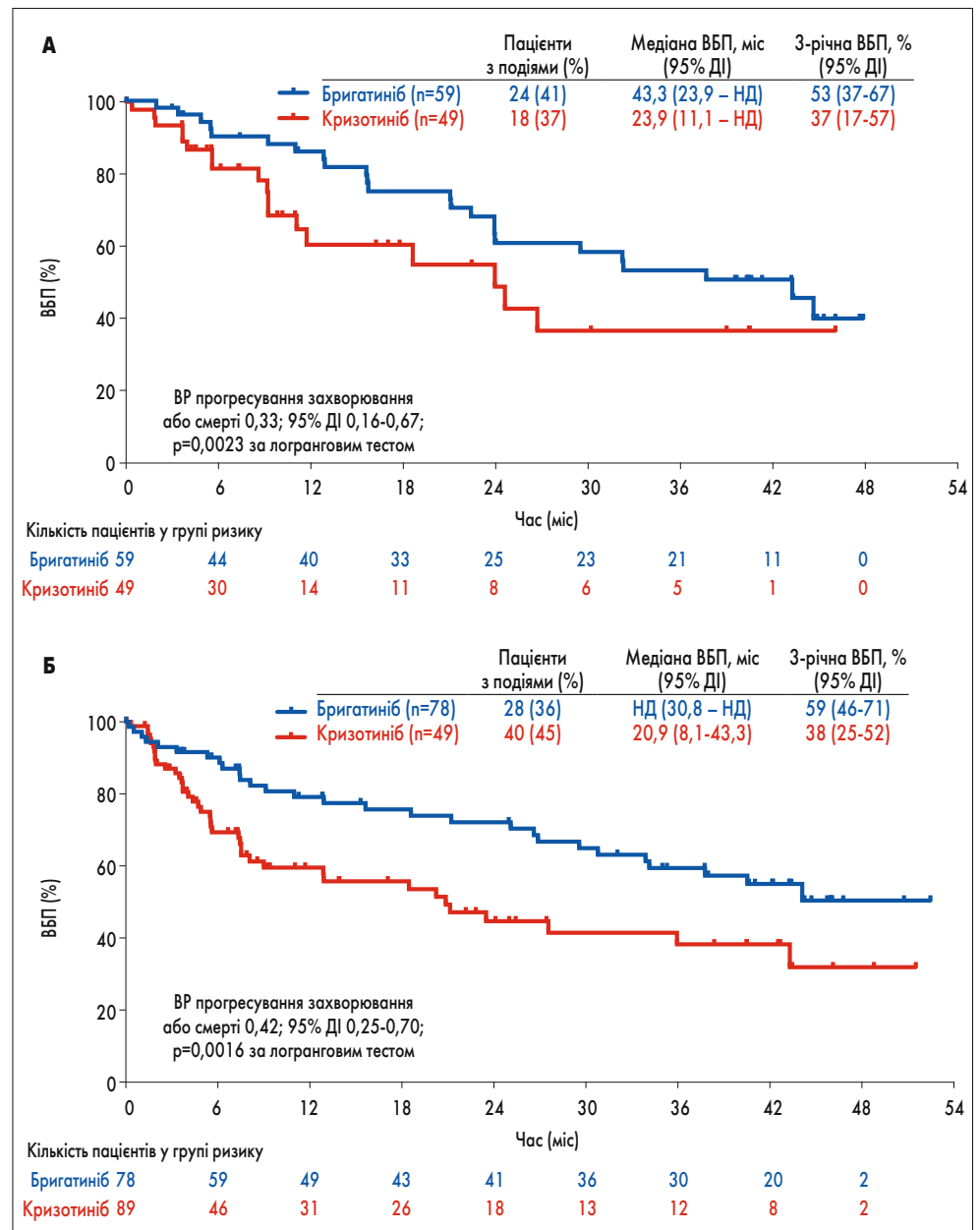


Рис. 2. Ефективність бригаатинібу та кризотинібу щодо інтракраніальних метастазів у пацієнтів з ALK+ НДРЛ азійського (А) та неазійського (Б) походження незалежно від наявності метастазів у головному мозку на початку дослідження

метастазів становила 69% (18/26; 95% ДІ 48-86) для бригаатинібу і 3% (1/31; 95% ДІ 0-17) для кризотинібу (ВР 71,00; 95% ДІ 6,86-734,32; $p < 0,0001$). Серед усіх пацієнтів, незалежно від наявності метастазів у головному мозку на початку, ВБП щодо інтракраніальних метастазів за оцінкою BIRC була вищою у пацієнтів, які отримували бригаатиніб порівняно з кризотинібом (рис. 2А, Б).

Безпека

Бригатиніб характеризувався хорошою переносимістю як в азійських, так і в неазійських пацієнтів (табл. 2). Найпоширенішими (>25% пацієнтів загалом) ПРЛ будь-якого ступеня були симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, підвищення рівня креатинінфосфокінази (КФК) у крові, кашель, підвищення рівня амінотрансфераз і периферичні набряки. Не було помітних відмінностей у профілях ПР в азійській та неазійській підгрупах пацієнтів. Частота підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ; 31 проти 22%), аланінамінотрансферази (АЛТ; 31 проти 17%) та запору (25 проти 16%) була вищою в азійських пацієнтів, які отримували бригаатиніб, порівняно з неазійськими пацієнтами. Діарея (64 проти 51%), нудота (40 проти 24%) та периферичні набряки (13 проти 5%) частіше спостерігалися у пацієнтів неазійського походження, ніж у пацієнтів азійського походження, які отримували бригаатиніб. Примітно, що ця тенденція незначних відмінностей у частоті ПР також загалом спостерігалася у пацієнтів, які приймали кризотиніб.

ПРЛ ≥3 ступеня виникали з однаковою частотою у пацієнтів азійського (71%) та неазійського походження (69%), які

отримували бригаатиніб. У більшій кількості пацієнтів азійського походження, ніж неазійського, котрі приймали бригаатиніб, спостерігалася підвищення рівня КФК ≥3 ступеня (34 порівняно з 21%).

Частота модифікації дози була зрівняною в обох підгрупах пацієнтів, які отримували бригаатиніб (табл. 2). Медіана інтенсивності дози бригаатинібу становила 150,0 мг/добу для пацієнтів азійського походження та 165,6 мг/добу для пацієнтів неазійського походження. У групі кризотинібу медіана інтенсивності дози складала 496,9 та 494,5 мг/добу для пацієнтів азійського та неазійського походження відповідно. Зниження дози через ПР було рекомендовано дослідниками або протоколом для 46 та 19% пацієнтів азійського походження в групах бригаатинібу та кризотинібу, а також для 43 та 28% пацієнтів неазійського походження відповідно.

Висновки

Остаточний аналіз результатів дослідження ALTA-1L демонструє, що бригаатиніб є ефективнішим порівняно з кризотинібом у пацієнтів як азійського, так і неазійського походження. Бригатиніб має позитивний баланс ефективності та безпеки, тому цей препарат є перспективним засобом першої лінії терапії (1 таблетка 1 раз на добу) для пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним ALK + НДРЛ, які раніше не отримували інгібітори ALK.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд Ahn M.J. et al. Final Results From the Phase III ALTA-1L Study. Clin Lung Cancer. 2022 Dec; 23(8): 720-730. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.07.008.

Підготувала Анна Хиць

Ю.М. Кондрацький, к. мед. н., завідувач відділення, О.Ю. Добржанський, хірург-онколог, відділення пухлин стравоходу та шлунка, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ

Внутрішньостравохідні стенти та їх роль у лікуванні захворювань стравоходу

Стравохід – орган, який відіграє ключову роль у процесі травлення, транспортуючи їжу до шлунка. Зазвичай їжа проходить стравоходом вільно, без затримок і неприємних відчуттів. Однак є певні захворювання, які можуть призвести до дискомфорту, болю та інших проблем під час вживання їжі. У таких випадках необхідно виконати ендоскопічне дослідження (фіброезофагогастроскопію) для виявлення причини вищевказаних симптомів.

Що таке стентування стравоходу?

Стентування стравоходу – інноваційний нетравматичний метод лікування широкого спектра захворювань цього органа. Це медична процедура, під час якої проводять ендоскопічне обстеження та одночасно встановлюють у стравохід тонку гнучку металеву систему, відому як стент.

Коли потрібне стентування стравоходу?

Стентування стравоходу може бути рекомендоване в таких випадках:

- рак стравоходу: стент може використовуватися для налагодження харчування пацієнтів, які готуються до операції або проходять хіміотерапію/променеви терапію, для зменшення болю та покращення якості життя;
- стеноз стравоходу: стеноз – звуження стравоходу, спричинене пухлиною, виразкою, рубцями або хронічним запаленням;
- рубцеві стриктури стравоходу: порушення нормального проходження їжі можливе внаслідок системних захворювань сполучної тканини або після хірургічних втручань;
- дисфагія: проблеми з ковтанням, що можуть виникати унаслідок низки розладів, таких як ахалазія, езофагеальний спазм тощо.

Підготовка до процедури

Перед стентуванням стравоходу лікар здійснює детальне обстеження, огляд та опитування пацієнта. Іноді перед цим можуть бути потрібні спеціальні дослідження, такі як езофагогастродуоденоскопія або рентгенографія з введенням контрастної речовини, для точного визначення особливостей захворювання стравоходу та підбору стента.

Деякі пацієнти можуть потребувати підготовки до процедури з обмеженням споживання їжі та напоїв. Лікар надає пацієнту всі необхідні інструкції.

Процедура стентування стравоходу

Стентування стравоходу зазвичай виконується у профільній лікарні або високоспеціалізованому центрі. Пацієнту може бути запропоноване знеболювання для забезпечення комфорту під час процедури.

Етапи стентування:

- 1) введення стента: лікар вводить гнучку трубку (ендоскоп) через рот пацієнта й опускає його у стравохід, потім стент переміщують до місця звуження або блокування;

- 2) розширення стравоходу: звужена або блокована частина каналу розширюється за допомогою стента, щоб забезпечити нормальне просування їжі й рідини.
- 3) перевірка встановлення стента: після встановлення проводять візуальну оцінку розташування пристрою шляхом гастроскопії або рентгенологічного дослідження.

Що відбувається після процедури?

Після стентування стравоходу пацієнт може короткий час перебувати у лікарні під спостереженням для визначення ефективності процедури та зниження ризику виникнення можливих ускладнень.

Переваги та можливі ризики стентування стравоходу

Стентування стравоходу має кілька переваг, які роблять його затребуваним методом усунення проблем зі стравоходом:

- 1) мінімальна інвазивність: стентування стравоходу зазвичай виконується без хірургічних розрізів, що дає змогу уникнути великих шрамів і скоротити тривалість відновлення;
- 2) відсутність необхідності у загальному наркозі: процедуру можна проводити під місцевою анестезією або легкою седатією, що знижує ризики, властиві загальному наркозу;
- 3) швидка реабілітація: після стентування стравоходу багато пацієнтів відчувають полегшення і можуть повернутися до звичного ритму життя досить швидко;
- 4) зменшення болю та дискомфорту: стентування допомагає покращити якість життя пацієнта.

Попри переваги стентування стравоходу також має можливі ризики й ускладнення:

- 1) перфорація стравоходу: іноді встановлення стента може призвести до пошкодження стінки стравоходу та перфорації (проколу). Це рідкісне, але серйозне ускладнення;
- 2) закупорювання або зсув стента: рідко стент може закупоритися або зміститися. Це може вимагати додаткової процедури видалення або заміни стента;
- 3) розвиток затримки проходження їжі: у деяких випадках стент здатний призвести до затримки проходження їжі зі стравоходу до шлунка, що може викликати порушення ковтання або інші проблеми з травленням;
- 4) алергічні реакції: деякі пацієнти можуть мати алергію до матеріалу стента або контрастної речовини, які використовуються під час процедури.



Ю.М. Кондрацький



О.Ю. Добржанський

Саме тому внутрішньостравохідний стент потрібно встановлювати у високоспеціалізованих клініках із залученням спеціалістів з великим досвідом лікування захворювань стравоходу та проведення цієї процедури.

Поради щодо післяопераційного догляду

Після стентування стравоходу пацієнти можуть потребувати певного часу для відновлення. Лікар надає рекомендації та поради, яких необхідно дотримуватися після процедури.

- Дотримання дієти: пацієнту можуть порадити в перші декілька днів після процедури споживати м'яку та легку їжу й уникати гарячих або грубих страв, що здатні спричинити подразнення стравоходу.
- Уникнення фізичних зусиль: перші кілька днів після стентування пацієнту бажано утриматися від фізичних навантажень, щоб запобігти зміщенню стента і, відповідно, знизити ризик ускладнень.
- Прийом препаратів: лікар може призначити лікарські засоби для зменшення вираженості болю або контролю за іншими симптомами після процедури.
- Регулярні контрольні огляди: пацієнт має дотримуватися графіку контрольних оглядів у лікаря. Стентування стравоходу зазвичай поєднують із прийомом медикаментів залежно від захворювання, тому лікар надає рекомендації протягом усього курсу лікування та слідкує за його успішністю.

Перспективи для пацієнтів після стентування стравоходу

Для багатьох пацієнтів стентування стравоходу приносить значне полегшення та покращення якості життя. Після процедури пацієнти можуть повернутися до своїх звичних активностей і харчуватися без болю та дискомфорту. Однак важливо пам'ятати, що кожен випадок є індивідуальним, і результати стентування можуть варіювати у кожного пацієнта. Результати процедури залежать від ступеня звуження стравоходу, стану пацієнта і багатьох інших факторів.

Важливо звертатися до досвідчених фахівців і проводити детальну консультацію перед прийняттям рішення про стентування стравоходу. Здоров'я та добробут пацієнта завжди мають бути на першому місці!

НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ

У Державному бюджеті-2024 передбачена закупівля циклотронів, що дозволить покращити діагностику пухлин

Створити сучасний науково-дослідницький медичний комплекс із застосуванням інноваційних технологій для діагностики та лікування різних видів онкологічних захворювань – така мета концепції та ключових етапів модернізації інфраструктури ДНП «Національний інститут раку», яку обговорили на нараді під головуванням міністра охорони здоров'я України Віктора Ляшка.

«Сучасна якісна медицина – та, яка відповідає потребам часу. На жаль, ми чітко бачимо зростання кількості серцево-судинних та онкологічних захворювань серед українців. Водночас маємо розуміння того, що, враховуючи умови повномасштабної війни, картина наразі неповна, адже для людей пріоритетом є безпека, а не профілактика та власне здоров'я. Тому вже зараз системно працюємо над тим, щоб

покращити забезпечення українських пацієнтів якісною, доступною та безоплатною медичною допомогою, в тому числі і в частині лікування та діагностики онкологічних хвороб», – сказав Віктор Ляшко.

Учасники наради обговорили поетапний проект оновлення та розбудови Національного інституту раку. Передбачається як реконструкція наявних будівель, так і нове будівництво. Це дозволить оновити клінічні корпуси, побудувати радіологічний центр, реконструювати наявні будівлі під створення нової поліклініки, центру дитячої онкології та гематології, лабораторного корпусу. Для реалізації проекту модернізації Національного інституту раку планується залучити кошти міжнародних партнерів.

Міністр зазначив, що продовження роботи над удосконаленням онкологічної допомоги в країні є також одним з пріоритетів у структурі видатків Державного бюджету-2024 на сферу охорони здоров'я. В проекті Держбюджету-2024 майже 2,8 млрд грн передбачено на закупівлю новітнього медичного обладнання. Цього року міністерство здійснило закупівлю лінійних прискорювачів, наступного планує приділити увагу діагностиці шляхом закупівлі циклотронів для виробництва радіофармпрепаратів, які потім використовуються для позитронної емісійної комп'ютерної томографії.

<https://moz.gov.ua>

Рожевий жовтень

Міжнародний місяць боротьби з раком молочної залози

Протягом багатьох років у розпал осені світ забарвлюється не тільки в палітру жовтого і червоного листя, а й у рожевий колір, що символізує боротьбу проти однієї з головних хвороб наших днів – раку молочної залози (РМЗ).

Серед кожної 1000 жінок, яким проводиться скринінгова мамографія



Важливість щорічного скринінгу

Водночас РМЗ – повністю виліковна хвороба, якщо встановити діагноз і почати лікування вчасно. Тому кожна жінка має регулярно проходити обстеження:

- з 18 років – самообстеження молочних залоз щомісяця (в середині менструального циклу);
- 25-40 років – огляд мамолога та ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз щороку (в середині менструального циклу) + консультація гінеколога;
- після 40 і до 50 років – скринінгова мамографія 1 раз на 2 роки, за необхідності – з 3D-томосинтезом;
- після 50 років – скринінгова мамографія щорічно, у разі необхідності – з 3D-томосинтезом.

Симптоми, що дають підстави запідозрити РМЗ

Рання діагностика підвищує шанси на успішне лікування



Зміни сосків



Виділення з соска



Ущільнення в грудях



Зміна кольору грудей



Ямочки або шорсткі зони



Біль у грудях або сосках

Пам'ятайте! Самообстеження не замінює УЗД або мамографію. Щороку кожна жінка повинна відвідувати мамолога, а також робити УЗД чи мамографію за показаннями.

Передопераційна імунотерапія у поєднанні з хіміотерапією при тричі негативному раку молочної залози

Погляд на дослідження KEYNOTE-522

Покращення розуміння біології раку молочної залози (РМЗ) сприяло значному прогресу у його лікуванні. Особливу увагу варто приділити терапії тричі негативного РМЗ. Він характеризується агресивним клінічним перебігом, пов'язаним із високою схильністю до метастазування, частими рецидивами і гіршою загальною виживаністю пацієнтів порівняно з іншими підтипами РМЗ [2].

У сучасній літературі подається інформація про успішне застосування інгібіторів білка/ліганду програмованої клітинної смерті 1 (анти-PD1/PD-L1) або моноклональних антитіл проти цитотоксичного Т-лімфоцитасоційованого антигену 4 (CTLA-4) у пацієнтів із вираженою інфільтрацією пухлини імунними клітинами (зокрема, при меланомі та недрібноклітинному раку легень, при яких високий мутагенний потенціал корелює з відповіддю на імунотерапію). З огляду на те, що тричі негативний РМЗ характеризується найвищою інфільтрацією пухлини імунними клітинами порівняно з іншими підтипами РМЗ, доцільна оцінка ефективності використання зазначених препаратів у пацієнтів цієї групи. Так, застосування моноклональних антитіл проти PD-L1 та/або анти-PD-1, а саме атезоліумабу та пемброліумабу, в поєднанні з хіміотерапією при місцевому-поширеному та метастатичному тричі негативному РМЗ у клінічних дослідженнях дало обнадійливі результати. На основі результатів дослідження KEYNOTE-355 Управлінням з контролю харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) було схвалено використання пемброліумабу у лікуванні PD-L1 позитивного метастатичного тричі негативного РМЗ [3].

У дослідженні KEYNOTE-522 оцінювали застосування передопераційної імунотерапії в поєднанні з хіміотерапією на ранній стадії тричі негативного РМЗ. У клінічне дослідження було рандомізовано 1174 пацієнти із тричі негативним РМЗ стадій T1c N1-2 або T2-4 N0-2 у групи для отримання у передопераційний період пемброліумабу або плацебо у поєднанні з хіміотерапією. Пемброліумабу застосовували протягом восьми циклів через кожні 3 тижні у поєднанні з хіміотерапією. Для хіміотерапії використовували паклітаксел з карбоплатином протягом 4 циклів з наступним застосуванням доксорубіцину або епірубіцину у поєднанні з циклофосфамідом. Після оперативного втручання пацієнтам було проведено дев'ять додаткових циклів

ад'ювантної терапії пемброліумабом або плацебо тривалістю 27 тижнів (рис.).

Проміжними кінцевими точками дослідження були повна патологічна відповідь (pCR) і виживаність без подій (EFS). У попередньо запланованому проміжному аналізі частота pCR у пацієнтів, які отримували пемброліумабу, складала 64,8% та була достовірно вищою порівняно з тими, хто отримував плацебо, у яких цей показник становив 51,2% [5]. У четвертому запланованому проміжному аналізі було виявлено підвищення EFS у пацієнтів, які отримували пемброліумабу, порівняно з групою плацебо (84,5 проти 76,8% відповідно), що сприяло схваленню такого лікування FDA [6].

У контексті розгляду цього клінічного дослідження важливим є виділення групи пацієнтів з РМЗ, у яких застосування неoad'ювантної терапії дозволить отримати потенційну користь від лікування (покрашити pCR та EFS). Визначення PD-L1 статусу не потрібне для встановлення можливості проведення передопераційної імунотерапії у хворих на ранніх стадіях РМЗ, оскільки у дослідженні було продемонстровано покращення pCR та EFS як при PD-L1-позитивному, так і при PD-L1-негативному статусі [6]. Проте ретельна оцінка категорій T і N може оптимізувати відбір пацієнтів, яким призначення імунотерапії буде корисним.

У зазначеному клінічному дослідженні брали участь пацієнти із категоріями T2 та вище, незалежно від залучення лімфатичних вузлів, а також хворі із пухлинами cT1c й ураженням лімфатичних вузлів. Нещодавні дані показали, що значна частка пацієнтів із клінічною стадією T1c та відсутністю метастазів у лімфатичних вузлах можуть мати категорію N1 [7]. Хоча у багатьох центрах не проводять передопераційне ультразвукове дослідження пахвових лімфатичних вузлів у цієї групи пацієнтів, згідно з даними дослідження ACOSOG Z0011, рутинне виконання попереднього ультразвукового дослідження пахвових ділянок у пацієнтів

із тричі негативним T1c РМЗ дає змогу ідентифікувати пацієнтів, яким можна призначити імунотерапію у передопераційному режимі. Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (версія 1.2023), у цієї групи хворих слід проводити ультразвукове дослідження для виявлення метастазів у пахвових ділянках [8].

Профіль безпеки імунотерапевтичних засобів особливо актуальний. Повідомлялося, що в перших дослідженнях терапії анти-PD1/PD-L1 і анти-CTLA-4 препаратами частота побічних ефектів (ПЕ) будь-якого ступеня, пов'язаних з імунною системою, сягала 70%, у зв'язку з цим половина пацієнтів тимчасово припиняли прийом імунотерапії [9]. У дослідженні KEYNOTE-522 у 33,5% хворих, які отримували пемброліумабу, спостерігався розвиток ПЕ, пов'язаних з імунною системою, з них ПЕ 3 ступеня становили 12,9%. Крім того, у цьому дослідженні у 15,1% пацієнтів відмічався розвиток гіпотиреозу, у 5,2% – гіпертиреозу, а у 2,6% – наднирковозалозової недостатності [10].

У багатьох випадках ПЕ, пов'язаних з імунною системою, мають нечіткі прояви, тому несвоєчасна діагностика наднирковозалозової недостатності або дисфункції щитоподібної залози може негативно вплинути на проведення анестезії під час оперативного втручання. Рекомендації щодо стандартизованого підходу до оцінювання та лікування ПЕ, пов'язаних з імунною системою, були опубліковані Товариством імунотерапії раку до схвалення неoad'ювантної хіміоімунотерапії тричі негативного РМЗ [11]. Так, рівень тиреотропного гормону і вільного тироксину вимірюють на початку неoad'ювантної терапії, у ході її застосування та під час призначення останньої дози препаратів даної схеми лікування, а також під час першого прийому пемброліумабу у післяопераційний період, через кожні 12 тижнів під час ад'ювантного лікування і протягом 12 місяців після завершення терапії. Рівень кортизолу вранці вимірюють під час застосування останньої дози препаратів неoad'ювантної терапії. Важливо також вчасно виявити початок розвитку ПЕ, пов'язаних з імунною системою, та вжити адекватних заходів для забезпечення безпечних умов проведення анестезії. Тому що деякі ПЕ, пов'язані з імунною системою, можуть розвинути в період між завершенням неoad'ювантної терапії та проведенням оперативного втручання [12, 13].

Незважаючи на те що KEYNOTE-522 є прогресивним клінічним дослідженням, яке змінило практику лікування тричі негативного РМЗ, багато важливих питань залишилися нез'ясованими.

Основні хіміотерапевтичні препарати, які використовувалися в дослідженні KEYNOTE-522 (паклітаксел у поєднанні з карбоплатином і згодом доксорубіцином або епірубіцином та циклофосфамід), є відносно токсичними, тому варто враховувати їх вплив на якість життя пацієнтів. Хоча у дослідженні KEYNOTE-522 не спостерігалося погіршення якості життя пацієнтів, які отримували пемброліумабу порівняно з плацебо, необхідно також оцінити й дані інших досліджень, щоб точніше з'ясувати вплив імунотерапії на пацієнтів [14].

В інших дослідженнях, у тому числі GerarNuevo, I-SPY2 та IMpassion-031, продемонстровано збільшення pCR при застосуванні наб-паклітакселу та подальшому призначенні епірубіцину/доксорубіцину та циклофосфаміду [15, 16, 17]. У дослідженні II фази NeoPACT pCR складала 60% при використанні неoad'ювантної схеми, яка включала пемброліумабу у поєднанні з карбоплатином і доцетакселом без призначення антрациклінів [18]. Результати цих і майбутніх досліджень необхідні для визначення оптимальної схеми хіміотерапевтичних препаратів для використання у поєднанні з передопераційною імунотерапією.

У значній кількості пацієнтів, які отримували лікування за схемою, використаною у KEYNOTE-522, може не відмічатися користі від нього. Наразі немає біомаркерів, які дозволили б спрогнозувати відповідь на неoad'ювантну хіміоімунотерапію при тричі негативному РМЗ. У дослідженні GerarNuevo було показано, що експресія PD-L1, наявність лімфоцитів, які інфільтрують пухлину, генетичний тягар мутацій і профілі експресії генів були прогностичними факторами, що давали змогу оцінити відповідь пацієнта на передопераційну системну терапію [19]. Іншими важливими потенційними біомаркерами є визначення сигнатури мРНК та циркулюючої пухлинної ДНК [11]. Сьогодні тривають дослідження робочої групи з імуноонкології Консорціуму досліджень раку молочної залози щодо пошуку ефективних біомаркерів для відбору пацієнтів для імунотерапії.

Отже, проведення передопераційної імунотерапії в поєднанні з хіміотерапією є великим проривом у лікуванні пацієнтів з ранньою стадією тричі негативного РМЗ. Розвиток ПЕ, пов'язаних з імунною системою, може відігравати важливу роль у визначенні часу оперативного втручання. Оптимальна схема поєднання хіміотерапії та пемброліумабу, а також точний відбір пацієнтів для імунотерапії на основі оцінки специфічних біомаркерів є активними напрямками досліджень, що дозволять обрати оптимальне лікування для пацієнтів із тричі негативним РМЗ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ірина Неміш

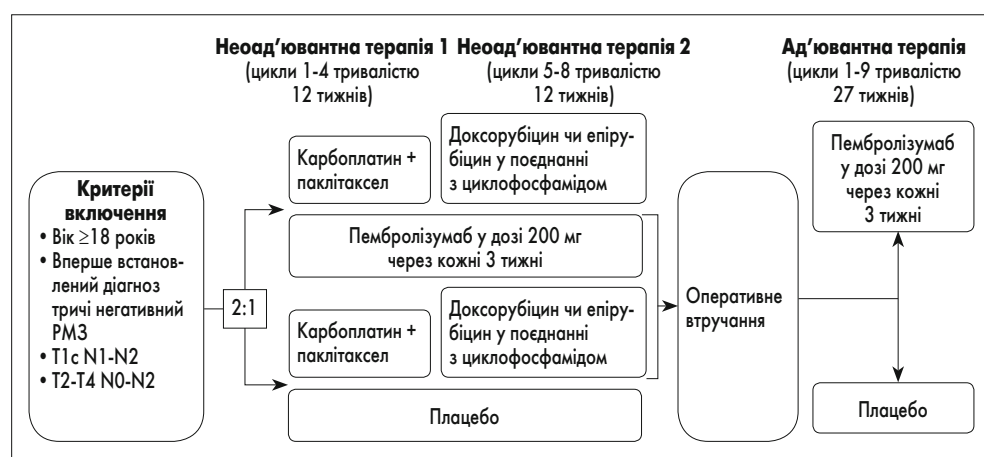


Рис. Дизайн дослідження KEYNOTE-522 (адаптовано за Schmid et al. [5])



Міжнародна школа онкогематології з професором Іриною Крячок «Діагностика хронічної лімфоцитарної лейкемії»

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) є одним з найпоширеніших типів лейкемії у дорослих пацієнтів. Вона належить до групи хронічних лімфопрліферативних захворювань, характеризується акумуляцією зрілих лімфоцитів у крові, кістковому мозку та лімфатичних органах. ХЛЛ може мати безсимптомний перебіг, але з часом прогресувати та супроводжуватися низкою ускладнень. Під час конференції «Міжнародна школа онкогематології з професором Іриною Крячок» провідні експерти галузі висвітлили сучасні стратегії ведення пацієнтів із ХЛЛ.



Про важливі аспекти обстеження та лікування пацієнтів з ХЛЛ в Україні розповіла доктор медичних наук, професор, завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) Ірина Анатоліївна Крячок.

– ХЛЛ є найпоширенішим типом лейкемії у дорослих. Ця хвороба не тільки має серйозні наслідки для здоров'я пацієнтів, але також є значною соціальною проблемою. Хоча ХЛЛ залишається невиліковним захворюванням, завдяки успіхам сучасної медицини з року в рік показники виживаності хворих покращуються. ХЛЛ може бути пов'язана з певними генетичними аномаліями, такими як мутації гена важких ланцюгів імуноглобуліну (*IGHV*), *TP53* або делеція 17-ї хромосоми (*Del(17p)*), наявність яких може впливати на прогноз і лікування. За сучасними даними, ХЛЛ складає 30% від загальної структури лейкемії за генетичними аномаліями, мутацію *TP53* або *Del(17p)* виявляють приблизно в 7% випадків, середній вік хворих становить 64 роки.

Діагностика ХЛЛ ґрунтується на результатах аналізу крові, вивченні морфології клітин та імунофенотипуванні. Ключовим показником є абсолютний лімфоцитоз, який визначається як наявність ≥ 5000 В-лімфоцитів/мкл у периферичній крові пацієнта протягом ≥ 3 міс. Типовою морфологією клітини при ХЛЛ є накопичення зрілих лімфоцитів із великими щільними ядрами без ядерця, частково агрегованим хроматином і вузькими межами цитоплазми. Морфологічно типові клітини ХЛЛ також можуть бути представлені більшими, атиповими клітинами, а також пролімфоцитами. Якщо пролімфоцити становлять $\geq 55\%$, це вказує на наявність пролімфоцитарної лейкемії, але не є остаточною підставою для діагностики лімфоцитарної лейкемії; кількість пролімфоцитів $\geq 10\%$ пов'язана з агресивнішим перебігом ХЛЛ. Обов'язковою умовою діагностики є проведення імунофенотипування. Цей аналіз виявляє специфічні білки на клітинній поверхні, наприклад, CD5, CD19, CD20 та CD23. Хромосомні альтерації при ХЛЛ можуть бути визначені за допомогою методу флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), який дозволяє виявляти зміни в генетичній структурі хромосом, зокрема делеції, транслокації й ампліфікації у клітинах ХЛЛ.

Мутаційний статус впливає на прогноз і загальну виживаність (ЗВ) пацієнтів з ХЛЛ. Розпізнавання специфічних генетичних мутацій сприяє визначенню ризику прогресування захворювання, відповіді на лікування та прогнозу щодо виживаності. При нормальній цитогенетиці прогнозована ЗВ пацієнта з ХЛЛ складає близько 10 років, тоді як наявність будь-якої генетичної аномалії ці показники значно

змінює. Наприклад, медіана ЗВ у пацієнтів із раніше не лікованою ХЛЛ при *Del(17p)* складає до 3,0 року (95% довірчий інтервал – ДІ – 2,3-3,1), *TP53* – 4,8 року (95% ДІ 3,8-5,5), *Del(11p)* – 6,0 року (95% ДІ 5,6-6,6) та *IGHV* – 6,4 року (95% ДІ 6,3-6,9). Саме тому мутаційний статус слід визначати обов'язково, оскільки ця інформація є корисною для стратифікації ризику та вибору оптимальної стратегії лікування.

Нещодавно наказом № 1635 від 09.09.2022 р. МОЗ України затвердило Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоцитарний лейкоз», що є оновленою версією стандартів 2016 р. Деякі нововведення в цьому протоколі стосуються, зокрема, і діагностики захворювання, а саме – необхідності тестування на виявлення *Del(17p)* перед початком кожної лінії лікування, бо від отриманих результатів залежить вибір стратегії терапії.

Перебіг ХЛЛ також має свої особливості, характер перебігу захворювання у кожного пацієнта різний: від безсимптомного у дітей до симптомного та рецидивуючого. Умовно всіх пацієнтів з ХЛЛ залежно від перебігу можна розподілити на три категорії: із м'яким перебігом захворювання, які не потребують лікування протягом років, з індолентним перебігом, який згодом може стати агресивним із рефрактерністю до лікування; з агресивним перебігом, що потребує негайного лікування. При цьому на перебіг захворювання також впливають супутні фактори пацієнта: вік, коморбідна патологія, біологічні чинники та трансформація в синдром Ріхтера.

Важливим моментом ведення хворих на ХЛЛ є визначення часу початку терапії. Згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з вивчення хронічної лімфоцитарної лейкемії (iwCLL, 2019), показанням до початку терапії є активні симптоми захворювання, які включають: інтоксикацію, цитопенії (не аутоімунні), лімфаденопатію, сплено- та гепатомегалію, час подвоєння кількості лімфоцитів ≤ 6 міс (тільки для пацієнтів ≥ 30 000 лімфоцитів/мкл) та наявність аутоімунної анемії та/або тромбоцитопенії, що погано піддається звичайній терапії. За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2023), показаннями до проведення терапії при ХЛЛ є наявність виражених симптомів хвороби, а саме втоми, нічної пітливість, втрати маси тіла, лихоманки без інфекції, порушення функції органів і систем, збільшення лімфатичних вузлів (≥ 10 см), прогресуючої анемії та тромбоцитопенії і рефрактерної до кортикостероїдів аутоімунної цитопенії.

Важливим аспектом є й визначення мети терапії. Загальновідомо, що ефективність лікування може залежати від багатьох факторів, таких як вік пацієнта, його фізичний стан і наявність супутніх захворювань. Необхідно оцінювати кожен з цих показників, і, враховуючи їх, призначати індивідуально підбрану терапію. Для пацієнтів похилого віку або

зі значною коморбідною патологією метою терапії є досягнення глибокої ремісії. Слід зазначити, що більшість пацієнтів із ХЛЛ мають супутні захворювання. За даними клінічної практики, 89% пацієнтів із встановленим діагнозом ХЛЛ мають одну або більше супутню патологію. Це ускладнює лікування і призводить до збільшення пов'язаної з ним смертності. Ще одним проблемним моментом ведення пацієнтів із ХЛЛ є токсичність призначеної терапії. Так, від 14 до 23% пацієнтів, які приймають ібрутиніб, припиняють лікування через розвиток побічних явищ.

Враховуючи всі вищезазначені проблеми терапії ХЛЛ, дуже важливим є підбір ефективного лікування. Особливо це стосується пацієнтів зі значною коморбідною патологією, яка може впливати на вибір стратегії та переносимості призначеної терапії. Результати попередніх досліджень засвідчили, що похилий вік і незадовільний стан здоров'я пов'язані з гіршою переносимістю лікування, зокрема з більш вираженими токсичними ефектами. Тому пацієнти з ХЛЛ і супутніми захворюваннями можуть не відповідати критеріям застосування інтенсивних схем лікування, спрямованих на досягнення невиявленої мінімальної залишкової хвороби.

Сьогодні з метою оцінювання прогнозу захворювання використовують різні системи стадіювання. Так, для стадіювання ХЛЛ загальноприйнятими є критерії K.R. Rai (2003) та J. Binet (1998). Ці системи також мають значення у прогнозуванні виживаності пацієнтів. Окрім того, вивчаються різні прогностичні фактори, які можуть впливати на перебіг хвороби. Розроблено Міжнародний прогностичний індекс (CLL-IPI), що включає такі фактори, як вік, клінічна стадія, хромосомні або генетичні аномалії та ін. Цей індекс дозволяє розподіляти пацієнтів на групи низького, середнього, високого та дуже високого ризику.

Українським важливим для оцінювання прогнозу ХЛЛ також є дослідження молекулярного профілю, що включає визначення статусу *IGHV*, *Del(17p)*, *TP53* та *Del(11p)*. Накопичення мутацій у клітинах ХЛЛ сприяє прогресуванню захворювання та формуванню рефрактерних клонів. У деяких випадках це може призвести до підвищення агресивності хвороби, наприклад, трансформації у синдром Ріхтера. Останній визначається як прогресування ХЛЛ в агресивну форму, відому як дифузна великоклітинна лімфома (ДВКЛ), яка характеризується швидким ростом. Синдром Ріхтера відзначають приблизно у 2-10% пацієнтів з ХЛЛ. Він може розвиватися в будь-якій стадії ХЛЛ, але частіше в пізніх стадіях захворювання. Трансформація ХЛЛ у ДВКЛ супроводжується змінами в клітинній структурі та генетичних аномаліях. Розвиток синдрому Ріхтера слід запідозрити у пацієнта з ХЛЛ за наявності таких симптомів: швидке погіршення клінічного стану, поява виражених симптомів (нічна пітливість, зменшення маси тіла, лихоманка) та екстранодулярні ураження (шлунок, яечка, очі, легені та ін.). Трансформація в синдром Ріхтера частіше спостерігається у разі ДВКЛ, але може також відбуватися при інших варіантах лімфоми, наприклад, при лімфомі Ходжкіна. Прогноз для пацієнтів із синдромом Ріхтера дуже поганий, і виживаність у середньому становить близько 1 року.

Історія лікування ХЛЛ починає свій відлік з 1950-х рр., коли був зроблений перший прорив у лікуванні завдяки хлорамбуцилу. Пізніше, у 1980-х рр., впроваджено флударабін, що внесло ще більше революційних змін у можливості терапії ХЛЛ. Наступні великі кроки були пов'язані з появою

моноклональних антитіл та їх комбінацією з циклофосфамідом. Така комбінована терапія дозволяла досягти близько 40% випадків повної ремісії та до 90% відповіді на терапію у молодих пацієнтів з ХЛЛ. Із року в рік можливості лікування ХЛЛ покращувалися, що відображалось на показниках ЗВ. Але найбільший прорив у лікуванні ХЛЛ стався після розроблення таргетних препаратів, зокрема інгібіторів тирозинкінази Брутона (Bruton tyrosine kinase – BTKi), інгібіторів фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3'-kinase – PI3Ki) та інгібіторів антиапоптозного білка В-клітинної лімфоми (anti-apoptotic B-cell lymphoma 2 protein – iBCL-2). В Україні наразі доступні два класи цих препаратів: BTKi та iBCL-2.

Відповідно до сучасних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології, симптоматична терапія ХЛЛ базується, по-перше, на мутаційному профілі пацієнта, а саме наявності/відсутності вищезгаданих мутацій, та, по-друге, на стані здоров'я пацієнта. За цими двома факторами відбувається підбір терапії ХЛЛ. На таких рекомендаціях заснований також національний протокол щодо ведення пацієнтів з ХЛЛ. Згідно з цими рекомендаціями, імунохіміотерапія має обмежене застосування та показана лише деяким групам хворих, наприклад, пацієнтам з відсутністю мутацій *IGHV*, *Del(17p)*, *TP53* та *Del(11p)* або пацієнтам з мутацією *IGHV* і задовільним станом здоров'я. У решті випадків можуть бути застосовані інші схеми терапії, наприклад комбінація хлорамбуцилу з моноклональними антитілами.

представлена моноклональними клітинами, тобто всі пухлинні клітини є дочірніми від однієї трансформованої злоякісної клітини.

Отже, визначення клональності методом проточної цитометрії є першим найдешевшим і найшвидшим методом підтвердження ХЛЛ, проте бувають винятки. Так, наприклад, деякі моноклональні В-клітини приховані в масі поліклональних В-клітин. У цьому випадку клітини можуть здаватися поліклональними, з невеликим спотворенням співвідношення легких ланцюгів. Тому ті медичні лабораторії, які проводять фарбування імуноглобулінів в окремі пробірки, можуть отримати хибні результати. Окрім того, важливо пам'ятати, що однією з ключових особливостей ХЛЛ є дуже слабка експресія імуноглобулінів, можливі наявність подвійно позитивних В-клітин за к- і λ-ланцюгами імуноглобулінів, а також співіснування двох різних форм лімфопрولیферативних захворювань в одного пацієнта, що також ускладнює діагностику ХЛЛ. Тобто буває нестандартний фенотип, який сьогодні виділяють як аномальну ХЛЛ.

Нині до атипичних належать варіанти ХЛЛ із відсутністю чи слабкою експресією основних антигенів CD5, CD23 або, навпаки, з позитивною експресією CD79b чи яскравою експресією CD20. Важливо зазначити, що наразі атипичні ХЛЛ є в класифікації, що також значно ускладнює діагностику. Звичайно, дослідники робили спроби впровадити механізми виділення атипичних форм ХЛЛ, вони включали застосування шкал, критеріїв та маркерів. У 2019 р. Європейська ініціатива з хронічної лейкоцитарної лейкемії (ERIC) разом із Європейським товариством доклінічного аналізу (ESCCA) розробили проект щодо відтворюваної діагностики ХЛЛ за допомогою проточної цитометрії. У документі зазначена стандартизована панель для дослідження В-клітинних лімфопрولیферативних захворювань (В-CLPD), призначена для діагностики злоякісних новоутворень зрілих В-клітин. І хоча панель В-CLPD полегшує діагностику атипичної ХЛЛ, проблема ведення, зокрема діагностики атипичних форм, залишається актуальною для онкогематології та потребує використання додаткових методів.



Керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Вікторович Клименко у своїй доповіді сфокусував увагу на несприятливих факторах перебігу ХЛЛ, а також алгоритмах генетичної діагностики.

– Основні предиктори перебігу ХЛЛ можуть бути визначені за допомогою різних методів дослідження, включаючи FISH, вивчення *TP53* та *IGHV*-статусу, результати яких відіграють важливу роль у встановленні характеристик ХЛЛ і виборі оптимальної стратегії лікування. Частота генетичних аномалій у пацієнтів з ХЛЛ є високою. За сучасними даними, однією з найбільш несприятливих генетичних аномалій є *Del(17p)*. Вона впливає на ген *TP53*, що відіграє важливу роль у розвитку хвороби та виживаності пацієнтів. Частота *Del(17p)* у хворих складає приблизно 4,0-8,5%. Іншою несприятливою генетичною аномалією є *Del(11p)*, яка впливає на ген *IGHV*. Ця аномалія спостерігається у близько 20% випадків ХЛЛ і може використовуватися для прогнозування перебігу хвороби та вибору оптимальної терапії. Варто зазначити, що генетичні аномалії можуть виявлятися за допомогою різних методів дослідження, а їх поширеність у первинних пацієнтів з ХЛЛ становить приблизно 80%. У певних випадках можливе поєднання кількох генетичних аномалій, що потребує додаткових досліджень для визначення прогнозу та підходу до лікування.

Сьогодні відома велика кількість генетичних аномалій, характерних для ХЛЛ, які можна використовувати як прогностичні біомаркери. Вони включають *TP53*, *Del(11p)*, *Del(17p)*, трисомію 12-ї хромосоми,

NOTCH1, *IGHV* та ін. При веденні пацієнтів важливо враховувати, що прогностичні фактори – не те саме, що предиктивні біомаркери. Наприклад, прогностичні біомаркери не впливають на вибір лікування і не можуть бути використані в прогностичних індексах, а предиктивні біомаркери впливають на вибір лікування. Наразі виділяють три предиктивні біомаркери: мутації *IGHV*, *TP53* та *Del(17p)*, саме їх наявність визначає стратегію подальшого ведення пацієнта. Мутація гена *NOTCH1* теж є одним з відомих предикторів, проте поки цей біомаркер не включено до сучасних терапевтичних алгоритмів.

Ефективність лікування пацієнтів з ХЛЛ критично залежить від статусу цитогенетичних аномалій. У перші 12 міс близько 50% первинних пацієнтів з ХЛЛ та *Del(17p)* матимуть прогресування захворювання. У дослідженні продемонстровано, що ЗВ і виживаність без прогресування для пацієнтів з *Del(17p)* і мутацією *TP53* за відсутності *Del(17p)* були однаковими.

Наявність цитогенетичних аномалій є предиктивним біомаркером, який не лише визначає прогноз хвороби, а й корисний при виборі стратегії терапії пацієнта з ХЛЛ. Так, наявність мутантного *IGHV*-статусу є ознакою сприятливого прогнозу захворювання, тоді як при наявності *Del(17p)* необхідно очікувати погану відповідь на хіміотерапію та кращу відповідь на застосування PI3Ki, BTKi та iBCL-2. Відповідно до міжнародних рекомендацій, перед початком першої лінії терапії слід провести дослідження на генетичні аномалії. Для кожної з генетичних аномалій рекомендовані методи діагностики. Так, наприклад, для визначення *Del(17p)* і *Del(11p)* рекомендованим методом є FISH; з метою виявлення *TP53* або *IGHV* виконують секвенування нового покоління.



З доповіддю «Unmet needs у веденні пацієнтів з цитогенетичними аномаліями» виступила провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко.

– Протягом років стратегія терапії пацієнтів із ХЛЛ зазнала істотних змін. І якщо у розвинених країнах пацієнти мають доступ до найновітніших препаратів, то в Україні найпоширеніші схеми лікування залишаються застарілими та включають застосування таких комбінацій, як флударабін з ритуксимабом або бендамустин з ритуксимабом. Звичайно, використання застарілих схем терапії ХЛЛ зумовлює обмеження її ефективності. Тому вкрай важливо впроваджувати нові сучасні схеми лікування ХЛЛ у нашій країні.

Особливо критично це для пацієнтів з негативним прогнозом. Результати сучасних досліджень свідчать, що лікування за стандартними схемами (флударабін з ритуксимабом) у цій групі пацієнтів незадовільні. Так, виживаність без прогресування при застосуванні стандартної схеми у пацієнтів з мутацією *TP53* складає 15,4 міс. Навіть порівняно з загальною популяцією хворих на ХЛЛ група з негативним прогнозом має значно гірші результати.

Згідно з рекомендаціями NCCN (2023), для терапії пацієнтів з цитогенетичними аномаліями *Del(17p)/TP53* рекомендовано застосовувати таргетні препарати. Ці ж рекомендації відображені і в українському протоколі щодо лікування ХЛЛ. Застосування таргетних препаратів може змінити перспективи лікування для цієї групи пацієнтів і покращити їх результати.

Підсумовуючи, можна констатувати, що зараз доступні різні опції лікування ХЛЛ, тому підходи до терапії мають бути персоналізовані та обиратися з урахуванням тривалості лікування, введення препарату, доказової бази, токсичності терапії.

Підготувала Анна Хиць



Про особливості диференційної діагностики ХЛЛ поінформувала керівниця сектора онкогематології Медичної лабораторії «Діла» Валерія Валеріївна Конашенкова.

– Сьогодні діагностика ХЛЛ поєднує декілька дисциплін, починаючи від базової характеристики морфології до імунофенотипування та молекулярної генетики. Зазвичай діагноз ХЛЛ базується на цитометричних і морфологічних критеріях. Так, використання проточної цитометрії вже стало рутинним і виконується практично усіма лабораторіями, де є відповідне устаткування. Алгоритм діагностики є простим і не потребує великої кількості реагентів для підтвердження наявності клітин з імунофенотипом, характерним для ХЛЛ. Проте хоча фенотипування лімфоцитів є добре відомим і стандартним класичним підходом, існують деякі «підводні камені», що можуть ускладнити діагностику ХЛЛ.

За сучасними рекомендаціями, на діагностичне дослідження ХЛЛ направляють пацієнтів на підставі клінічної гіпотези та, можливо, попередніх аналізів, наприклад, у разі виявлення лімфоцитозу. Перше завдання діагностики ХЛЛ – визначити, є лімфоцитоз реактивним поліклональним чи моноклональним пухлинним процесом. Гіпотеза клініциста та результати попередніх аналізів, такі як виявлення лімфоцитозу, можуть сприяти направленню пацієнта на діагностичне дослідження ХЛЛ. Як сказано в сучасних настановах, морфологічне дослідження є обов'язковим першим етапом діагностики будь-якого захворювання, і ХЛЛ не є винятком. Тобто саме морфологічна діагностика є фундаментом, на якому базуватиметься весь подальший аналіз.

При оцінці препарату морфолог робить певні висновки про однорідність, розмір, ядро, цитоплазми мікрооточення клітин. Саме ці морфологічні ознаки, які бачить морфолог, необхідно в цитометричному дослідженні опосередковано підтвердити та зафіксувати. Ще одним важливим моментом є не тільки оцінювання розміру, а й монотипності популяції – важливий критерій, який передбачає визначення клональності ланцюгів імуноглобулінів. Останній фактор є принциповим моментом у діагностиці ХЛЛ, оскільки загальновідомо, що при реактивному процесі наявна суміш В-клітин, які будуть експресувати і κ-, і λ-ланцюги імуноглобулінів. У разі пухлинного процесу морфологічна картина

Вплив частоти кровотеч на якість життя пацієнтів з гемофілією: висновки CHES II

Гемофілія А значно впливає на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL), та є тягарем для системи охорони здоров'я. Результати ретроспективного дослідження CHES II показали тягар гемофілії та її вплив на HRQoL і продуктивність праці.

Гемофілія А становить значний тягар для системи охорони здоров'я, причому найбільше труднощів завдає тяжка форма захворювання [1]. У 2014 р. оціночні загальні річні витрати на одного пацієнта в 5 європейських країнах становили в середньому 199 541 євро для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А і В, при цьому більша частина економічного тягара (98%) припадала на витрати на медикаменти [1].

Тяжка форма гемофілії також асоціюється з високою частотою відсутності на роботі та в школі через відвідування відділень невідкладної медичної допомоги й лікарень, а частота пропусків зростає відповідно до тяжкості захворювання [2]. В обсерваційному дослідженні пацієнтів (n=222) віком від 2 до 64 років з гемофілією А (всіх ступенів тяжкості) 34% мали щонайменше 1 візит до відділення невідкладної допомоги і 19% – щонайменше 1 госпіталізацію із середнім річним перебуванням у лікарні 5,5 днів. Дорослі були відсутні на роботі через гемофілію 14,5 днів [2].

У світі 59% осіб з гемофілією А мають проблеми з пересуванням, 19% повідомляють про труднощі з самообслуговуванням, 44% мають проблеми зі звичними видами діяльності, 74% відчувають біль або дискомфорт, а 46% – тривогу або депресію [3]. Люди з проблемами пересування (53 проти 79% без проблем з пересуванням) або з болем чи дискомфортом (31 проти 84% без болю/дискомфорт) мають менше шансів влаштуватися на роботу [3].

Хоча препарати, що призначають сьогодні, є ефективними для профілактики та лікування за потребою, вони пов'язані з низкою обмежень,

найсерйознішим з яких є розвиток інгібіторної форми гемофілії, що характеризується утворенням аутоантитіл до власних факторів згортання крові [4-7]. Пацієнти з гемофілією, у яких розвиваються інгібітори, можуть ефективно лікуватися препаратами рекомбінантного фактора VIIa, еміцизумабом або активованим концентратом протромбінового комплексу. Однак ці препарати можуть створювати проблеми при лікуванні специфічних кровотеч і в деяких випадках мають обмежену ефективність. Так, оптимальне використання концентратів факторів може бути обмежене труднощами в отриманні надійного венозного доступу, а також вартістю і частотою введення [4-7, 9]. Моноклональні антитіла, такі як еміцизумаб, також мають обмеження щодо застосування, оскільки схеми лікування не можуть бути скориговані для лікування гострих кровотеч (для цього може знадобитися фактор VIII або активований концентрат протромбінового комплексу), а також асоціюються з ризиком розвитку реакцій у місці ін'єкції приблизно у 20% осіб [10-12]. Крім того, також повідомляється про потенційні проблеми ведення пацієнтів з гемофілією, пов'язані з відсутністю повної індукції толерантності до препаратів, що замішують фактор VIII [13, 14].

Зараз можна виділити кілька проблем у лікуванні гемофілії А: необхідність підтримувати достатній рівень фактора VIII, покращити клінічні результати, зменшити тягар хронічного болю та частотою введення препаратів.

Зважаючи на обмеження стандартів лікування пацієнтів з гемофілією, докази з клінічної практики матимуть вирішальне значення для кількісної оцінки значного тягара захворювання

та інформування про майбутні методи лікування гемофілії.

З метою вивчення впливу кровотеч на HRQoL та продуктивність праці в Європі проведено аналіз даних підгрупи дорослих пацієнтів з гемофілією А без інгібіторів, які брали участь у ретроспективному дослідженні CHES II [20]. У цьому аналізі розглядалися дані учасників, які отримували замісну факторну терапію або моноклональні антитіла, але не брали участі у клінічних дослідженнях на момент набору в CHES II.

Результати характеристик пацієнтів

Цей аналіз охопив підгрупу з 318 чоловіків з легкою (n=57; 18%), помірною (n=85; 27%) або тяжкою (n=176; 55%) гемофілією А із загального масиву даних CHES II (n=1337), які відповідали критеріям включення та мали показники HRQoL, що піддавалися оцінці. Середній вік (стандартне відхилення – SD) становив 33,8 (12,1) року, 96% пацієнтів були білими, а 57% працювали. Пацієнти були переважно з Італії (30%) та Іспанії (26%). З усієї вибірки 38% (n=120) пацієнтів отримували профілактичне лікування, а 42% (n=132) – лікування за потребою. HRQoL оцінювали за опитувальником EQ-5D-5L.

Щорічна кількість випадків кровотеч

Протягом попередніх 12 місяців у досліджуваній когорті було зареєстровано в середньому 2,7 (SD 2,9; діапазон 0-26) випадки кровотеч (ВК). Наслідки кровотеч погіршувалися зі збільшенням тяжкості стану: середній показник становив 1,1 (SD 0,9); 2,2 (SD 3,4) та 3,5 (SD 2,8) ВК у пацієнтів з легким, середньотяжким і тяжким станом відповідно. Загалом 15% пацієнтів повідомили, що не відзначали жодних ВК протягом попередніх 12 місяців; 24% пацієнтів мали 1 ВК, 23% – 2. У 20% було 3 або 4 ВК, а у 17% – ≥5 ВК за цей період. У межах категорії ≥5 ВК більшість пацієнтів мали від 5 до 10 ВК, а 7 пацієнтів – >10 ВК.

HRQoL у дорослих з гемофілією А

Середні бали за опитувальником EQ-5D-5L (1 – ідеальне здоров'я) для пацієнтів з 0; 1; 2; 3-4 або ≥5 ВК становили 0,92; 0,76; 0,76; 0,71 та 0,56 відповідно, що свідчить про зниження загальної HRQoL зі збільшенням кількості кровотеч (рис. 1А). Частина пацієнтів, які мають 2 найвищі бали за шкалою EQ-5D-5L, відображає тенденцію до зниження HRQoL зі збільшенням кількості ВК (рис. 1Б). Більшість (96%) пацієнтів без ВК повідомили про відсутність/незначні проблеми з пересуванням порівняно з 72% пацієнтів з 3 або 4 ВК та 65% пацієнтів з ≥5 ВК. Аналогічно понад 90% пацієнтів без ВК порівняно з пацієнтами з ≥5 ВК вказали на відсутність/незначні проблеми з самообслуговуванням (94 проти 74%), звичними видами діяльності (96 проти 67%), відсутність/незначний біль або дискомфорт (94 проти 52%), а також відсутність/незначну тривогу/депресію (92 проти 78%).

Середні бали за шкалою EQ-VAS, які відображають оцінку пацієнтами свого здоров'я, становили 86,9 (13,6) у пацієнтів з 0 ВК порівняно з 69,5 (19,1) у пацієнтів з 3 або 4 ВК та 61,2 (17,2) в осіб із ≥5 ВК, це свідчить про те, що про гірше самопочуття повідомляли пацієнти з більшою кількістю ВК (рис. 1В).

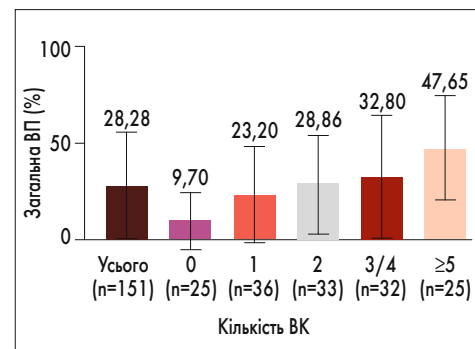


Рис. 2. Загальна ВП у пацієнтів з гемофілією (всі оцінені дані отримані з дослідження CHES II)

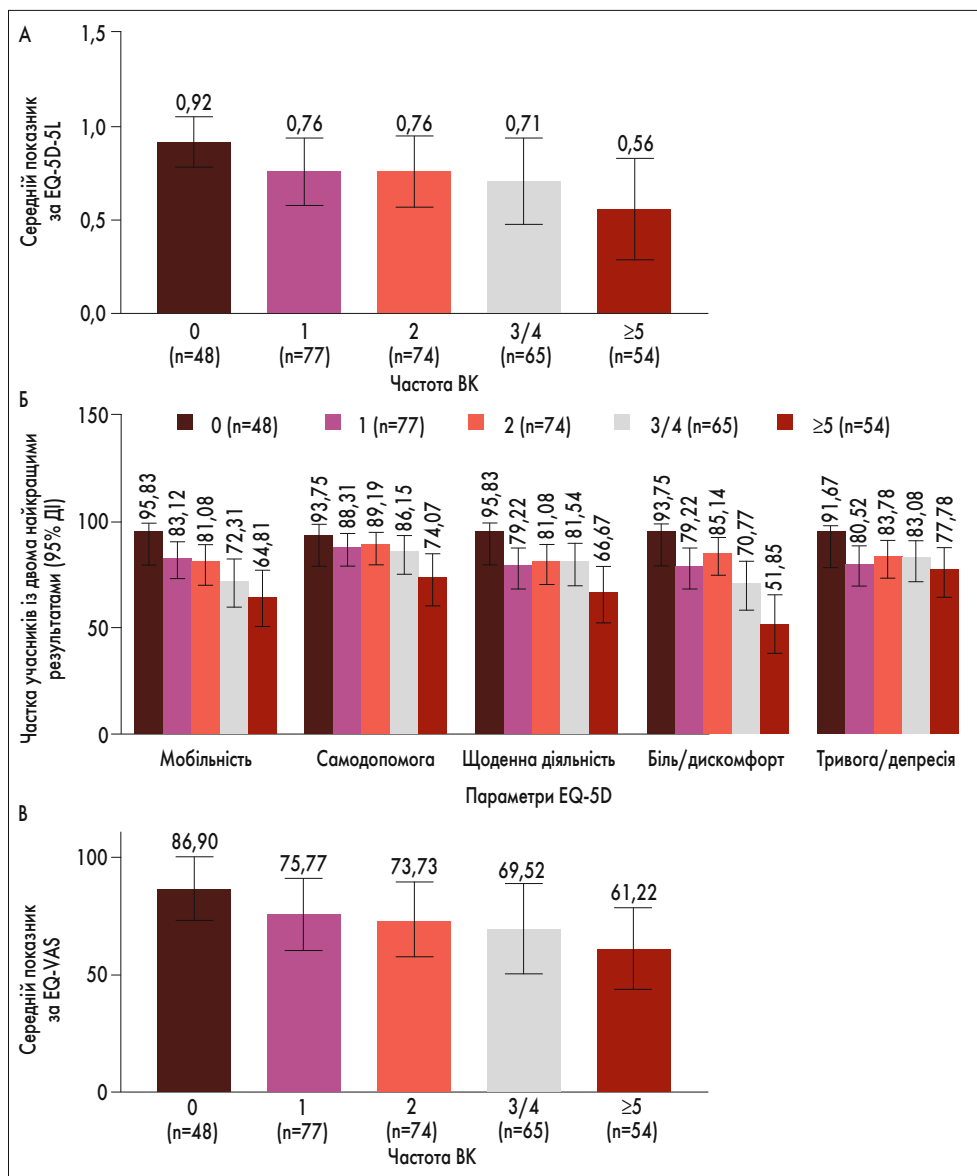


Рис. 1. HRQoL у дорослих з гемофілією А: А – середні бали за EQ-5D-5L; Б – частка пацієнтів з найвищими 2 балами за кожною оцінкою EQ-5D-5L; В – середній показник EQ-VAS, стратифікований за частотою щорічних ВК

Середній бал індексу EQ-5D-5L (1 – ідеальний стан здоров'я) складається з 5 вимірів: мобільність, самообслуговування, звична діяльність, біль/дискомфорт і тривога/депресія. Кожен вимір має 5 рівнів: 1 – відсутність проблем, 2 – незначні проблеми, 3 – помірні проблеми, 4 – серйозні проблеми та 5 – екстремальні проблеми. EQ-VAS фіксує самооцінку здоров'я пацієнта на вертикальній візуальній аналоговій шкалі, на якій кінцеві точки позначені як «найкращий показник здоров'я» і «найгірший показник здоров'я», при цьому вищі бали відповідають кращому стану здоров'я. ДІ – довірчий інтервал; EQ-VAS – Європейська візуальна аналогова шкала якості життя.

Втрата продуктивності праці

Із 318 пацієнтів, включених у поточне дослідження, 180 (57%) працювали. Їм було запропоновано надати інформацію про продуктивність праці, пов'язану з гемофілією, за допомогою опитувальника PPIE. Зі 180 учасників 171 працював за наймом і мав право надати інформацію про втрату працездатності (ВП). Зі 171 учасника 151 відповів на всі питання, необхідні для оцінки ВП за допомогою опитувальника WPAI:SHR (включений в опитувальник PPIE). Частина загальної ВП збільшувалася зі збільшенням кількості ВК (середній показник коливався від 9,70 для пацієнтів з 0 ВК до 47,65 для тих, хто мав ≥5 ВК; рис. 2).

Обговорення

Цей аналіз підгрупи пацієнтів у ретроспективному дослідженні описує тягар хвороби у пацієнтів з гемофілією А у 5 європейських країнах. Результати аналізу продемонстрували, що значне погіршення HRQoL пов'язане з розвитком кровотеч у пацієнтів з гемофілією А.

Результати цього аналізу підкреслили значний тягар, який накладає гемофілія А на пацієнтів як щодо HRQoL, так і щодо продуктивності праці. Найбільші порушення HRQoL та всіх окремих доменів EQ-5D-5L були виявлені в осіб з більшою кількістю ВК. Ці результати відповідали суб'єктивній самооцінці стану здоров'я пацієнтів, що свідчить про гірший стан здоров'я у тих, хто пережив більшу кількість ВК. Результати цього дослідження узгоджуються з такими попередніми аналізами, які продемонстрували, що частота ВК відображається на якості життя пацієнтів з гемофілією та впливає на такі показники, як мобільність, самообслуговування, біль/дискомфорт і тривога/депресія [3]. Крім того, як і в цьому дослідженні, у попередніх повідомляли про зниження HRQoL, пов'язане з більшою частотою ВК [3].

Результати цього аналізу продемонстрували, що збільшення кількості кровотеч асоціюється зі збільшенням ВП, причому найбільші втрати спостерігаються у пацієнтів з 3 або більше ВК на рік. Високий тягар непрямої витрати, пов'язаний із гемофілією А, включаючи втрату продуктивності у вигляді пропущеного робочого часу/прогулів, зафіксований у попередніх аналізах [2, 3, 21, 22]. Зокрема, результати попередніх досліджень свідчили, що до 80% пацієнтів зазнають негативного впливу захворювання на працездатність [2, 3, 21, 22]. Нижча зайнятість асоціювалася з високою частотою повідомлень про кровотечі та нижчою HRQoL. Крім того, як і в цьому дослідженні, попередні аналізи продемонстрували, що зниження зайнятості асоціювалася зі збільшенням частоти інвалідності та болю [3]. Хоча аналіз непрямої витрати виходив за рамки поточного дослідження, на ВП припадає більша частина непрямої витрати на гемофілію: за попередніми оцінками, щорічні непрямі витрати на одного пацієнта з гемофілією становили приблизно 6075 євро (на основі даних за 2017 рік) [1].

Цей аналіз надає корисну інформацію про тягар інтенсивності кровотеч у європейській когорті пацієнтів з гемофілією А будь-якого ступеня тяжкості, а також підкреслює важливу незадоволену потребу в лікуванні цієї групи пацієнтів. Ці дані з рутинної клінічної практики свідчать про те, що вдосконалення лікування гемофілії А може сприяти покращенню загального менеджменту та поліпшенню результатів, пов'язаних із кровотечами.

Висновки

Результати дослідження CHES II продемонстрували, що тяжка форма гемофілії А асоціюється зі зниженням HRQoL та продуктивності праці, яка погіршується зі збільшенням кількості ВК. Методи лікування, які пропонують потенціал для зменшення кількості ВК, разом з подальшим покращенням HRQoL та продуктивності праці, можуть дати нову надію пацієнтам з гемофілією А.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд Young L., Chen Y., Alvir J. et al. The impact of bleeding event frequency on health-related quality of life and work productivity outcomes in a European cohort of adults with haemophilia A: insights from the CHES II study. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18: 227. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02690-w>.

Підготувала Анна Хиць

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



Передова променева терапія



КЛІНІКА
МАНУФАКТУРА

Медичний центр «Клініка Мануфактура», як і багато інших передових лікарень України, прагне перенести кращий медичний досвід лікування раку в Україну, забезпечивши наших лікарів потужною сучасною технікою та умовами, що відповідають ефективному кваліфікованому лікуванню за міжнародними стандартами.



Для проведення сеансів променевої терапії в Центрі онкології клініки обрали новий, 2022 року випуску, лінійний прискорювач Elekta Infinity, один з кращих апаратів компанії. Цей прискорювач підтримує проведення дистанційної променевої терапії за всіма методиками: модульованої за інтенсивністю променевої терапії (IMRT); ротаційного об'ємно-модульованого опромінення (VMAT), 4D-променевої терапії, стереотаксичної променевої терапії (SBRT), стереотаксичної радіохірургії (SRS) із застосуванням сучасних новітніх систем візуалізації IGRT.

Що це все означає на практиці? Методи променевої терапії (ПТ) із модульованою інтенсивністю IMRT та VMAT відзначаються точністю доправлення променів до пухлини зі зміною потоку під різними кутами та зміною інтенсивності опромінення. При цьому покривається лише зона лікування та максимально уникається вплив на прилеглі здорові тканини. Це дає можливість виключити опромінення критично важливих органів під час сеансів.

4D-променева терапія, або ПТ з респіраторною синхронізацією, дозволяє досягти виняткової точності підведення дози до тих частин тіла, де його рухи під час дихання критично змінюють внутрішню анатомію. Ідеться передусім про ПТ органів грудної клітки і черевної порожнини. Четвертим виміром тут є час, який враховується програмою, щоб адаптувати лінійний прискорювач до ритму дихання пацієнта. Коли пухлина виходить за межі запланованого обсягу опромінення, лінійний прискорювач вимикає пучок і вмикає, коли цей обсяг повертається на попереднє місце.

Стереотаксичні методи променевої терапії – SBRT та SBS – вимагають прецизійної точності підведення дози, яку може забезпечити Elekta Infinity. SBS

застосовується для лікування і злоякісних, і доброякісних новоутворень, включаючи в зону опромінення лише пухлину. Цей метод дає змогу доправити високу біологічно ефективну дозу до мішені однією чи кількома фракціями. SBRT використовується за потреби включення до мішені від 2 до 5 мм довоколишніх тканин.

Для поверхнево розташованих пухлин, в основному немеланомного раку шкіри, а також при лікуванні непухлинного захворювання, наприклад келоїдних рубців шкіри, хороші результати показало лікування електронами.

Цей лінійний прискорювач належить до апаратів Elekta-XVI і оснащений вдосконаленими технологіями візуалізації для променевої терапії під візуальним контролем: конусно-променевою комп'ютерною томографією (СВСТ), що забезпечує прийнятну якість зображення для всіх кутів огляду, та С-RAD позиціонуванням, яке у режимі реального часу враховує зміни положення тіла пацієнта під час дихання.

Кількість необхідних для пацієнта сеансів променевої терапії, доза опромінення розраховуються індивідуально і залежать від діагнозу та стадії захворювання. Променева терапія може виконуватися з симптоматичною метою – зменшити вираженість симптому, купірувати біль; з паліативною – при великих пухлинах, коли не вдається доправити радикальну дозу; та з радикальною метою – підведення максимально можливої радикальної дози.

Медичний центр «Клініка Мануфактура» відкритий до співпраці з колегами-онкологами для надання ефективної, точної та безпечної променевої терапії пацієнтам.

З питання співпраці з Медичним центром «Клініка Мануфактура», ознайомлення з його можливостями, направлення пацієнтів на променево лікування звертайтеся: onco@manufacturaclinica.com або телефоном: +38 (050) 200-11-99.

37



Меланома шкіри. Принципи біопсії підозрілого пігментного ураження

За матеріалами настанови NCCN, версії 2.2023

Фактори ризику розвитку солітарної або множинних первинних меланом

- Чоловіча стать;
- вік старше 50 років;
- фенотипова схильність:
 - ▶ атипові родимки/диспластичні невуси;
 - ▶ збільшення кількості родимок (особливо великих невусів);
 - ▶ «сонячний» фенотип/схильність до сонячних опіків;
 - ▶ руде волосся-блакитні очі/тип шкіри за Fitzpatrick/фенотип з переважанням феомеланіну;
- особистий анамнез/супутні захворювання:
 - ▶ множинні сонячні опіки та/або пухири;
 - ▶ передракові захворювання/пухлини, особливо:
 - кератоз/немеланомний (кератиноцитарний) рак шкіри (наприклад, базальноклітинний і плоскоклітинний рак);
 - рак у дитячому віці;
 - ▶ імуносупресія/порушення імунітету, пов'язані з:
 - трансплантацією солідних органів;
 - трансплантацією гемопоетичних клітин;
 - вірусом імунодефіциту людини/синдромом набутого імунодефіциту (ВІЛ/СНІД);
 - ▶ рідкісні генодерматози;
 - пігментна ксеродерма;
- генетична схильність:
 - ▶ наявність зародкових мутацій або поліморфізмів, що сприяють формуванню меланоми (наприклад, *CDKN2a*, *CDK4*, *MC1R*, *BAP1* (особливо для увеальної меланоми), *TERT*, *MITE*, *PTEN* та, можливо, інші гени);
- ▶ меланома шкіри в сімейному анамнезі (особливо множинна); рак підшлункової залози, нирки та/або молочної залози; астроцитому; увеальна меланома та/або мезотеліома;
- фактори навколишнього середовища:
 - ▶ використання солярію;
 - ▶ проживання в сонячному кліматі/широті ближче до екватора;
 - ▶ періодичне інтенсивне перебування на сонці (для меланоми тулуба/кінцівок);
 - ▶ хронічне перебування на сонці (для меланоми голови/шиї/руки).

Принципи біопсії підозрілого пігментного ураження

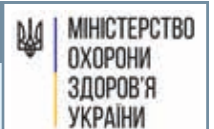
- Екцизійна/повна біопсія (еліптична, пункційна (punch) біопсія або блюдеподібна/глибоке зголююче видалення (deep shave removal)) з бажаними полями від 1 до 3 мм. Слід уникати ширших полів, щоб забезпечити точне подальше визначення шляхів лімфовідтоку (lymphatic mapping).
- Орієнтація еліптичної/веретеноподібної екцизійної біопсії має бути спланована з урахуванням остаточного широкого локального висічення (наприклад, поздовжньо (аксіально) і паралельно до підлеглих лімфатичних шляхів на кінцівках).
- Повноцінна інцизійна біопсія або пункційна (punch) біопсія клінічно найтовстішою або найбільш нетиповою частини ураження є прийнятною та може бути кращою в певних анатомічних ділянках (наприклад, долоня/підощва, палець, обличчя, вуха) або для дуже великих уражень. Кілька «розвідувальних»

біопсій можуть допомогти в лікуванні дуже великих уражень. Поверхнева/тангенціальна зголююча біопсія може поставити під загрозу діагностику патології та повну оцінку товщини за Breslow, але вона прийнятна, коли індекс підозри низький. Проте широка біопсія може бути оптимальною для гістологічної оцінки меланоми *in situ*, типу lentigo maligna (тобто меланоми на шкірі з високим кумулятивним сонячним ушкодженням).

- При підозрі на піднігтьову меланому необхідно виконати відповідну біопсію нігтьового матриксу, яка потребує досвіду біопсії нігтьового апарату.
- Рекомендується повторна екцизійна біопсія з вузьким краєм резекції, якщо початкова часткова біопсія недостатня для діагностики або мікростадіювання. Однак її не слід виконувати, якщо початковий зразок відповідає критеріям біопсії сторожового лімфатичного вузла.

3

НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



Відпуск наркотичних ліків за е-рецептом: пацієнти зможуть отримати ліки навіть без телефону та за відсутності світла

У листопаді 2022 року було запроваджено електронний рецепт на наркотичні засоби. Такі препарати, зокрема, використовуються для ефективного знеболювання у разі складних захворювань. Із 13 жовтня цього року відпуск наркотичних препаратів в аптеці здійснюється лише за електронним рецептом. Винятки – прифронтові території та зона бойових дій. Там продовжити діяти як електронний, так і паперовий рецепт. Таке рішення дозволить запобігти неконтрольованому обігу цих препаратів, адже їх вживання несе особливо небезпечні ризики для життя та здоров'я людини.

Пацієнтам не варто хвилюватися, тому що кожен, хто за станом здоров'я потребує наркотичних препаратів, гарантовано їх отримає.

Відповідаємо на найбільш поширені питання.
Якщо у мене немає мобільного телефону, як мені отримати електронний рецепт на наркотичні препарати?

У такому разі ви можете ідентифікуватися у лікаря за допомогою документів (паспорт та індивідуальний податковий номер). Лікар роздрукує інформаційну довідку до рецепта, що містить номер рецепта та код його погашення, який ви без проблем зможете використати в аптеці.

Що робити, якщо вказав неправильний номер телефону або втратив до нього доступ?

У такому разі необхідно подати заявку на зміну номера через онлайн-форму на сайті: <https://service.e-health.gov.ua/gromadyanam/koristuvacham-esoz/authentication-form>. Номер телефону буде змінено протягом доби.

Радімо пацієнтам за можливості перевірити у сімейного лікаря телефон, прив'язаний до електронної медичної картки, та у разі необхідності змінити його.

Якщо у лікарні немає світла, чи можна буде отримати наркотичні (психотропні) препарати за паперовими бланками?

Так, існують певні винятки, в яких лікар зможе видати пацієнту паперовий аналог, ось вони:

- 1) проблеми в роботі Електронної системи охорони здоров'я, коли електронний рецепт не можна виписати (відключення електроенергії, технічні проблеми в роботі системи тощо);
- 2) призначення екстремальних препаратів (тобто таких, які виготовляються безпосередньо в аптеці);
- 3) якщо рецепт на наркотичні препарати виписують на прифронтових територіях або територіях, де тривають бойові дії.

Як бути з пільговими наркотичними препаратами?

Наркотичні пільгові препарати, часткова чи повна вартість яких відшкодовується в межах програм місцевих бюджетів, теж відпускатимуться за е-рецептом.

Як виїхати за кордон з наркотичними ліками, які були відпущені за е-рецептом?

Якщо пацієнт планує виїжджати за кордон і перевозити ліки з собою, під час виписування е-рецепта лікар має надрукувати йому інформаційну довідку й обов'язково засвідчити її власним підписом і печаткою.

Які лікарі можуть виписати е-рецепт на наркотичні ліки (зокрема і пільгові)?

Виписати е-рецепт на наркотичний лікарський засіб може клініцист, який відповідає за лікування пацієнта. Це може бути як сімейний лікар, так і профільний спеціаліст – хірург, онколог чи невролог тощо.

У якій аптеці можна придбати наркотичні ліки за е-рецептом?

Придбати наркотичні ліки за е-рецептом можна в аптеці, яка має відповідну ліцензію на відпуск наркотичних лікарських засобів (<https://moz.gov.ua/article/news/v-jakij-apteci-mozhna-privzhati-likiza-elektronnim-receptom>). На сьогодні 100% аптек, які мають відповідну ліцензію, зареєстровані та працюють в Електронній системі охорони здоров'я.

Зауважимо, що термін дії е-рецепта на групу наркотичних препаратів становить 10 днів (так само, як і паперового рецептурного бланка).

Нагадаємо, для пацієнта е-рецепт – зручна опція, оскільки не потрібно постійно відвідувати лікаря для отримання паперового рецепта. Його електронний аналог можна отримати дистанційно. За майже рік електронний рецепт довів свою ефективність і зручність. Більшість пацієнтів і лікарів за цей час обирали саме е-рецепт, а не паперовий. Водночас паперовий рецепт продовжував діяти як альтернатива на час перехідного періоду, який вже добігає кінця.

До препаратів на основі медичного канібису застосовуватиметься такий самий суворий контроль, як до наркотичних і психотропних ліків – Віктор Ляшко

Парламентський Комітет з питань здоров'я нації схвалив до другого читання законопроект № 7457 «Про регулювання обігу рослин роду конопль (Cannabis) у медичних, промислових цілях, науковій та науково-технічній діяльності» й рекомендував ухвалити його в цілому. Було опрацьовано понад 800 правок до законопроекту.

Прийняття такого закону Верховною Радою України дозволить створити механізм для контролюваного використання рослин роду Cannabis у медицині та науці, а пацієнти з онкологічними та багатьма іншими захворюваннями отримають кращий доступ до необхідного лікування. Водночас законопроект забороняє реалізацію (відпуск) рослин канібису та продуктів їх переробки з будь-яким вмістом тетрагідроканібіолу (ТГК) для рекреаційного вживання.

«Законопроект № 7457 дозволить реалізувати право кожного пацієнта на медичну допомогу, полегшить біль і страждання мільйонам людей, покращить якість життя при багатьох захворюваннях і станах. Водночас ідеться лише про медичне, а не рекреаційне використання ліків на основі канібису. До них застосовуватиметься такий самий суворий контроль, як і до наркотичних та психотропних ліків, – наголосив Віктор Ляшко, міністр охорони здоров'я України. – Завдяки внесенню

всіма суб'єктами всіх операцій із переміщення конопель та продуктів із них на всіх етапах обігу до електронної інформаційної системи, держава контролюватиме повний життєвий цикл рослини: від насіння до потрапляння до пацієнта».

Кожна рослина, кожна партія продуктів переробки, одиниця фасованої продукції, пакування лікарського засобу маркуватиметься QR-кодом. Культивування рослин зможуть здійснювати юридичні особи з дотриманням належних умов у закритому ґрунті із цілодобовим відеоспостереженням і доступом до його даних Нацполіції в режимі реального часу.

В Україні лікарські засоби на основі конопель виготовлятимуть лише з медичних конопель українського виробництва або з імпортованої рослинної субстанції канібису. Сировину реєструватимуть відповідно до вимог законодавства. Відпуск лікарських засобів на основі медичних конопель здійснюватиметься лише за призначенням лікаря відповідно до медичних показань за електронним рецептом.

Законопроект передбачає, що мінімальний вміст ТГК у медичних коноплях становитиме 0,3%. Сировина зі вмістом ТГК, нижчим за мінімальний, вважатиметься промисловими коноплями й не застосовуватиметься для виробництва лікарських засобів.

Лабораторний контроль вмісту кількості ТГК здійснюватимуть тільки в державних спеціалізованих лабораторіях (МВС, СБУ, Держприкордонслужби, Мін'юсту, Держлікслужби), а відбір зразків для проведення контролю можливий тільки за участі представників Нацполіції. Якщо за підсумками лабораторного контролю в промислових коноплях вміст ТГК перевищуватиме дозволений, весь урожай підлягатиме знищенню в установленому порядку під контролем Нацполіції.

Нагадаємо, законопроект про спрощення доступу до ліків на основі медичного канібису Верховна Рада ухвалила в першому читанні 13 липня.

За матеріалами <https://moz.gov.ua>

Саркоми м'яких тканин кінцівок та тулуба

Стандарт медичної допомоги

Саркоми м'яких тканин (СМТ) – це група злоякісних новоутворень, які виникають у м'язах, сухожиллях, жировій і сполучній тканині та за особливостями росту, клінічним перебігом і прогнозом належать до найбільш злоякісних і рідкісних пухлин людини. Як зазначають науковці, глобальна захворюваність на СМТ становить близько 3-5 на 100 000 населення на рік. Стандарт медичної допомоги регламентує організацію діагностики, лікування та подальшого спостереження пацієнтів із СМТ кінцівок і тулуба (окрім позаскелетних остеосарком та саркоми Юінга – примітивної нейроектодермальної пухлини, НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: С49 – злоякісні новоутворення м'яких тканин).

Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам із СМТ

Положення стандарту медичної допомоги. Пацієнти з підозрою на СМТ мають бути направлені до закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу, з метою подальшої діагностики та лікування.

Обґрунтування. Медична допомога пацієнтам із СМТ надається лише у спеціалізованих ЗОЗ та потребує мультидисциплінарного підходу шляхом взаємодії багатопрофільної команди фахівців, які приймають узгоджені клінічні рішення відповідно до конкретних потреб пацієнта, що є найважливішим фактором для забезпечення ефективного лікування.

Обізнаність лікарів різних спеціальностей щодо основних факторів ризику та клінічних проявів онкологічних захворювань, ефективна міжпрофільна комунікація сприяють ранньому виявленню СМТ і швидкому направленню пацієнтів до спеціалізованого ЗОЗ.

Критерії якості медичної допомоги Обов'язкові

1. Наявні локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення своєчасного направлення, діагностики та лікування пацієнтів із СМТ.
2. Надання лікарям загальної практики – сімейної медицини інформації щодо можливих причин, проявів і симптомів СМТ кінцівок та тулуба для негайного направлення пацієнта з такими ознаками до ЗОЗ, що забезпечує спеціалізованою медичною допомогою пацієнтів із СМТ.
3. Організація надання медичної допомоги пацієнтам між курсами спеціального лікування та після завершення спеціального лікування.
4. Пацієнти та за згодою члени сім'ї/особи, які здійснюють догляд, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо стану пацієнта, плану обстеження та лікування, подальшого спостереження, навчання навичкам, необхідним для поліпшення результатів медичної допомоги, контактів для отримання додаткової інформації та консультацій.
5. При виписуванні зі стаціонару пацієнтам із СМТ надаються рекомендації щодо подальшого спостереження та профілактики рецидивів.
6. Забезпечення пацієнтів із прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування адекватним знеболенням, проведення інших заходів з паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

Розділ II. Діагностика та стадіювання саркоми м'яких тканин

Положення стандарту медичної допомоги. Наявність злоякісного новоутворення м'яких тканин може

бути запідозрена лікарем будь-якої спеціальності на основі виявлення у пацієнта характерних скарг і клінічних ознак.

Остаточний діагноз СМТ встановлюють у спеціалізованому ЗОЗ на підставі гістологічного висновку за результатами морфологічного дослідження після біопсії новоутворення або хірургічного втручання з видалення пухлини. Рання діагностика та початок лікування пацієнтів з СМТ сприяють його вищій ефективності, дають змогу запобігти ускладненням та покращити якість життя пацієнтів. Заходи з раннього (своєчасного) виявлення цього виду злоякісних пухлин дозволяють істотно поліпшити стан пацієнта.

Обґрунтування. У зв'язку з відсутністю специфічної профілактики СМТ надзвичайно важливо є рання діагностика та своєчасний початок лікування, що сприяє вищій його ефективності, уникненню погіршення клінічного стану та покращує шанси пацієнтів на виживання. Необхідно інформувати лікарів загальної практики – сімейної медицини та спеціалістів, які надають первинну медичну допомогу, щодо основних факторів ризику розвитку та початкових симптомів СМТ для поліпшення своєчасної діагностики й унеможливлення її затримок.

Діагноз СМТ може бути запідозрений у разі наявності поверхневого новоутворення м'яких тканин діаметром більше 5 см або глибоко розташованої маси будь-якого розміру, інтенсивне збільшення розміру пухлини, біль і набряк у ділянці пухлинного утворення. Нещодавні травми не виключають діагноз злоякісної пухлини і не повинні перешкоджати відповідним діагностичним заходам.

Біопсію має виконувати за направленням у спеціалізованих ЗОЗ лікар-хірург або досвідчений лікар-радіолог. Біопсія має забезпечити достатню кількість матеріалу для виконання традиційного гістологічного, імуногістохімічного та молекулярно-біологічного дослідження.

Діагноз СМТ встановлюють лише у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, на підставі результатів морфологічного дослідження біоптату пухлинного утворення із зазначенням нозологічної форми, гістологічного підтипу СМТ та стадії захворювання. Обов'язковим є визначення поширення пухлинного процесу та стадії захворювання, оскільки це впливає на вибір методів спеціального лікування. Стадіювання здійснюється відповідно до критеріїв, наведених у таблиці 1.

Критерії якості медичної допомоги Обов'язкові

1. Проводять ретельний збір скарг та анамнестичних даних з урахуванням основних факторів ризику розвитку СМТ, у тому числі спрямованих на виявлення пухлинного утворення, причин та умов його виникнення.
2. Фізикальне обстеження спрямоване на оцінювання розміру, консистенції утворення, місцевої

температури, наявності збільшених регіонарних лімфатичних вузлів, судинного малюнку у зоні набряку, функції кінцівки, обводу (об'єму) кінцівки над місцем ураження.

3. Загальний стан пацієнта оцінюють за допомогою шкал Карновського та Східної об'єднаної групи онкологів (ECOG), що наведені у таблиці 2.
4. Інструментальні дослідження:
 - для первинного обстеження ураженої ділянки м'яких тканин проводять ультразвукове дослідження (УЗД);
 - магнітно-резонансна томографія (МРТ) ураженої ділянки з парамагнетиком;
 - спіральна комп'ютерна томографія (КТ) грудної клітки, черевної порожнини та малого таза для виявлення метастазів.
5. Біопсія для підтвердження діагнозу СМТ має передувати призначенню лікування. Біопсію має проводити лікар-хірург або досвідчений лікар-радіолог (можна виконувати під контролем КТ або УЗД). Біопсія повинна забезпечити достатню кількість матеріалу для традиційного

Таблиця 1. Стадії СМТ відповідно до TNM-класифікації AJCC (6-та редакція, 2002)

Первинна пухлина (T) *				
Tx	Первинну пухлину оцінити неможливо			
T0	Ознаки первинної пухлини відсутні			
T1	Пухлина до 5 см у найбільшому вимірі:			
	T1A	поверхнева пухлина*		
	T1B	глибока пухлина**		
T2	Пухлина більше 5 см у найбільшому вимірі:			
	T2A	поверхнева пухлина*		
	T2B	глибока пухлина**		
Регіонарні ЛВ (N)				
Nx	Регіонарні ЛВ оцінити неможливо			
N0	Метастази в регіонарних ЛВ відсутні			
N1	Метастази в регіонарних ЛВ			
Віддалені метастази (M)				
Mx	Недостатньо даних для визначення наявності віддалених метастазів			
M0	Віддалених метастазів немає			
M1	Віддалені метастази			
Гістологічний ступінь				
G1	Високий ступінь диференціації (низький ступінь злоякісності)			
G2	Середній ступінь диференціації (середній ступінь злоякісності)			
G3	Низький ступінь диференціації (високий ступінь злоякісності)			
G4	Недиференційовані пухлини (високий ступінь злоякісності)			
Стадія	T	N	M	G
Стадія IA	T1a, T1b	N0, NX	M0	G1, G2
Стадія IB	T2a, T2b	N0, NX	M0	G1, G2
Стадія IIA	T1a, T1b	N0, NX	M0	G3, G4
Стадія IIB	T2a	N0, NX	M0	G3, G4
Стадія III	T2b	N0, NX	M0	G3, G4
Стадія IV	Будь-яке T	N1	M0	Будь-яке G
	Будь-яке T	Будь-яке N	M1	Будь-яке G

AJCC – Американський об'єднаний комітет із раку; ЛВ – лімфатичні вузли.
* Поверхнева пухлина розташована виключно над поверхневою фасцією без інвазії останньої.
** Глибока пухлина розташована виключно під поверхневою фасцією.

Таблиця 2. Загальний стан пацієнта за індексом Карновського або шкалою ECOG

Індекс Карновського	Активність, %	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка, бали
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	0
Здатний до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але ближче до нормального стану	1
Нормальна активність із зусиллями	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатний до нормальної діяльності або активної роботи	70	Понад 50% денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Часом потребує допомоги, але здатний самостійно задовільнити більшість своїх потреб	60		
Потребує значної допомоги та медичного обслуговування	50	Потребує перебування в ліжку більше 50% денного часу	3
Інвалід, потребує спеціальної допомоги, у тому числі медичної	40		
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається	30	Не здатний себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Тяжкий пацієнт. Необхідні госпіталізація та активне лікування	20		
Смерть	0		

гістологічного, імуногістохімічного досліджень. Місце біопсії має бути позначене, оскільки слід завжди знати шлях біопсії.

6. Стадіювання здійснюється відповідно до критеріїв класифікації TNM/AJCC (табл. 1).
7. Необхідні лабораторні дослідження проводяться перед оперативним втручанням, початком та під час хіміотерапії (ХТ).
8. Лабораторні дослідження перед оперативним втручанням включають загальний та біохімічний аналіз крові; коагулограму; визначення групи крові, резус-фактора; тести на вірус імунодефіциту людини та сифіліс.

Бажані

За можливості та необхідності призначають біопсію наявних вузликів, у сумнівних випадках – КТ грудної клітки та позалегенових ділянок будь-яких вторинних локалізацій.

Розділ III. Лікування СМТ

Положення стандарту медичної допомоги. Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів із СМТ здійснюється лише у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, та передбачає мультидисциплінарний підхід. План лікування пацієнта з СМТ призначає консилиум фахівців, до складу якого входять лікарі-онкологи, лікарі-хірурги-онкологи, лікарі-радіологи, лікарі з променевої терапії та інші фахівці, які беруть участь у наданні медичної допомоги; а також визначається стадією захворювання, розташуванням пухлини, гістологічним підтипом, віком і загальним станом пацієнта.

Обґрунтування. Спеціальне лікування пацієнту з СМТ призначають відповідно до результатів морфологічного дослідження біопсії пухлинного утворення та після встановлення нозологічної форми, гістологічного підтипу СМТ, стадії захворювання. Воно полягає у застосуванні комбінації системної хіміотерапії та місцевого лікування – хірургічного втручання та/або променевої терапії (ПТ), залежно від стадії пухлини.

Пріоритетним варіантом місцевого лікування СМТ є хірургічне втручання (за можливості його виконання). Хірургічні краї визначаються як широкі. Визначення хірургічних країв має бути результатом тісної співпраці лікарів хірурга та патологоанатома. Існує тісний взаємозв'язок між якістю хірургічних країв і ризиком місцевого рецидиву.

За рахунок хірургічного лікування (\pm ПТ) досягається місцевий контроль захворювання, який зберігається у 90% випадків і через 5 років. Хірургічне видалення пухлини має бути проведено у достатньому об'ємі, водночас із мінімізацією функціональних та естетичних дефектів. Після хірургічного втручання більшість пацієнтів потребують післяопераційного консервативного лікування.

ПТ, метою якої є боротьба з локальними формами захворювання, можна проводити перед або після операції.

Роль ХТ при локалізованій формі СМТ кінцівок і тулуба на сьогодні дискусійна. У разі призначення ХТ при СМТ слід враховувати особливості конкретного випадку та надавати перевагу ХТ у пацієнтів групи високого ризику. Післяопераційна ХТ рекомендована за наявності у пацієнта високого ризику рецидиву, оскільки доведено, що вона позитивно впливає на результати лікування.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Хірургічне лікування включає повне висічення (якщо це можливо) усіх уражених тканин із широкими краями (й дослідженням країв резекції) та збереження умов для найкращого функціонального відновлення. Під час операції межі зони хірургічного втручання мають бути виділені титановими затискачами для будь-якої післяопераційної ПТ. Методи реконструкції повинні братись до уваги з урахуванням можливої потреби у післяопераційній ПТ.
2. ПТ застосовується для лікування локальних форм захворювання на передопераційному або післяопераційному етапі. Сумарна вогнищева доза ПТ залежить від режиму:
 - у разі застосування на передопераційному етапі або використання лише ПТ рекомендована мінімальна доза становить 55 Гр (передопераційна ПТ показана у випадках, коли щадна операція не може бути проведена, особливо при великих ураженнях, або у разі пухлин, розташованих поблизу критичних структур, таких як судини чи нерви);
 - у разі призначення ПТ після хірургічного втручання рекомендована доза становить 40-45 Гр.
3. ХТ застосовується у неoad'ювантному та ад'ювантному режимах.
4. Після кожного етапу лікування необхідно обстежувати вогнище ураження за допомогою МРТ і повторних КТ грудної клітки для виключення наявності метастазів у легенях.

Бажані

1. Рекомендується проводити ехокардіографію пацієнтам, які отримують доксорубіцин, у зв'язку із можливим кардіотоксичним впливом цього лікарського засобу.
2. Через ризик безпліддя після ХТ і ПТ рекомендується запропонувати пацієнтам репродуктивного віку криоконсервування овоцитів та сперми перед призначенням спеціального лікування.

Лікування пацієнтів із локально поширеною хворобою

Пацієнтам з локально поширеною хворобою на момент встановлення діагнозу можна призначити циторедуктивну терапію (ХТ та/або ПТ) або радикальну резекцію з видаленням кінцівки.

Лікування метастатичних форм СМТ

Хірургічне втручання є методом вибору при метастатичних ураженнях легень або інших органів у разі можливості їх повного видалення. У інших ситуаціях призначають ХТ або ПТ. ХТ при рецидивах СМТ включає застосування доксорубіцину, гемцитабіну та доцетакселу, іфосфаміду у високих дозах (вище 10 г/м² площі поверхні тіла), дакарбазину, пазопаніб, сунітінібу.

Розділ IV. Подальше спостереження за пацієнтами з СМТ

Положення стандарту. Через високу небезпеку виникнення рецидиву та/або іншої пухлини пацієнти

з СМТ після лікування підлягають позитивному спостереженню з регулярними плановими обстеженнями у спеціалізованому ЗОЗ, у якому отримували лікування, або в іншому, за бажанням пацієнта.

Обґрунтування. Метою подальшого спостереження є раннє виявлення місцевого рецидиву та/або системного захворювання, оцінювання стану пацієнта та функціональних результатів проведених терапевтичних процедур, а також оцінювання відстрочених ефектів лікування. Під час спостереження, за конкретних потреб, до обстеження та лікування пацієнтів з СМТ залучають необхідних фахівців. Спостереження пацієнта з СМТ завжди передбачає консультації лікаря-онколога та лікаря-хірурга. Консультація променевого терапевта рекомендується пацієнтам, які отримували ПТ.

Тактику лікування при рецидиві/прогресуванні пухлини обирають індивідуально, відповідно до поширення пухлини та стану пацієнта. Висновок щодо негативного прогнозу для хворого та неоперабельності пухлини надає мультидисциплінарний консилиум лікарів. Пацієнтам з інкурабельними пухлинами має надаватися симптоматична, паліативна та психологічна допомога із залученням відповідних фахівців, а також соціальна підтримка.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Хворі на СМТ після/без проведення спеціального лікування перебувають під спостереженням позитивно.
2. Після завершення циклу лікування пацієнти із вперше діагностованою СМТ мають проходити регулярні клінічні огляди, що включають:
 - фізикальне обстеження;
 - КТ грудної клітки без контрастування, яке можна чергувати з рентгенографією грудної клітки після третього року спостереження;
 - КТ з введенням контрастної речовини у разі підозри на метастази у середостінні;
 - у разі місцевого рецидиву СМТ призначають УЗД та/або МРТ.
3. Рекомендовані інтервали для подальшого спостереження можуть становити приблизно:
 - 3 місяці впродовж перших 3 років після припинення терапії;
 - 6 місяців впродовж наступних 3-5 років;
 - після цього терміну – у разі клінічної потреби.
4. Пацієнтів слід інформувати щодо можливості пізнього рецидиву (понад 10 років) та пізніх наслідків лікування. Необхідно запропонувати пацієнту можливість продовження спостереження навіть після 10 років. Рішення щодо припинення спостереження після 10-го року має бути прийнято спільно пацієнтом і лікарем.
5. Пацієнтам та за згодою членам сім'ї/особам, які здійснюють догляд, надається інформація щодо доступної паліативної допомоги, яка наявна у регіоні.

Індикатори якості медичної допомоги

1. Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря клінічного маршруту пацієнта з підозрою на СМТ.
2. Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта з СМТ.
3. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію щодо медичного стану протягом звітного періоду.
4. Відсоток випадків СМТ, виявлених упродовж звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
5. Вживаність пацієнтів із СМТ.

Дата наступного оновлення стандарту медичної допомоги – 2028 р.

Затверджено наказом МОЗ України № 2023-1434 від 10.08.2023 р.

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

Повний текст за посиланням: <https://www.dec.gov.ua/mtd/sarkomy-myakyh-ikanyn-kinczivok-ta-tuluba/>

Розчини людського альбуміну в інтенсивній терапії

Альбумін відіграє ключову роль у лікуванні хворих у критичному стані як прогностичний маркер і терапевтична стратегія (введення розчину людського альбуміну). Із розвитком медицини застосування розчину альбуміну змінювалося з помітними відмінностями у різних країнах. І хоча сьогодні його широко використовують при деяких клінічних ситуаціях, роль альбуміну в критичних пацієнтів не завжди зрозуміла. Пропонуємо огляд сучасних даних щодо застосування розчину людського альбуміну в інтенсивній терапії.

Стабільний розчин людського альбуміну розроблений у 1940-х роках, проте навіть сьогодні лише деякі терапевтичні втручання викликають найбільшу поляризацію думок лікарів-реаніматологів [1]. Інтерес до розчину альбуміну як плазмозамінника був значним, і до XXI століття його використовували у більших об'ємах, ніж будь-який інший біофармацевтичний препарат, доступний на фармацевтичному ринку [2].

Зараз застосування колоїдних розчинів зменшилося, але пропорційно зросло використання розчину людського альбуміну (HAS) [8]. Незважаючи на суперечливі дані щодо ефективності HAS, у сучасних рекомендаціях провідних міжнародних товариств реаніматологів зазначено, що HAS можна використовувати після введення «невеликої кількості» кристалічних розчинів при реанімації пацієнтів [14].

Відсутність конкретних рекомендацій щодо дози та часу введення, ймовірно, відображає неоднорідність опублікованих даних.

Гіпоальбумінемія

Гіпоальбумінемія, що визначається як рівень альбуміну в сироватці крові <35 г/л [19, 20], є поширеним явищем у пацієнтів відділення інтенсивної терапії. Її частота у дітей у критичному стані дорівнює близько 76% [21], а у певних групах дорослих пацієнтів – 82% [22]. Механізми цього явища складні та багатофакторні, але домінуючим синдромом у пацієнтів відділень інтенсивної терапії є синдром підвищеної проникності капілярів [23]. Посилення ниркових втрат білка (наприклад, нефротичний синдром), кровотечі, ентеропатія зі втратою білка, підвищений катаболізм, зниження печінкового синтезу і недоїдання – всі ці фактори можуть потенційно сприяти розвитку гіпоальбумінемії [24].

За даними метааналізу майже 100 досліджень, проведеного у 2003 році за участю понад 290 тис. пацієнтів, наявна пряма асоціація між тяжкістю гіпоальбумінемії та смертністю, захворюваністю, тривалістю перебування в стаціонарі та витратами на лікування. M-J. Dubois та співавт. (2006) перевірили теорію про те, що щоденне додавання HAS до гіперонкотичних розчинів у пацієнтів з гіпоальбумінемією забезпечує кращі результати. У цьому відкритому пілотному дослідженні, проведеному в одному центрі, 100 пацієнтів з концентрацією сироваткового альбуміну <31 г/дл були рандомізовані для отримання 300 мл 20% HAS у 1-й день, потім 200 мл 20% HAS у кожний наступний день або не отримували терапію альбуміном. Дослідники виявили, що середній показник шкали Δ -SOFA був вищим у групі альбуміну, ніж у контрольній групі (3,1 проти 1,4; $p=0,03$), протягом 1-7 днів, і дійшли висновку, що додавання альбуміну покращує стан пацієнтів з поліорганною недостатністю [28].

Інтенсивна терапія та реанімація

Внутрішньовенна інфузія є одним з найпоширеніших втручань в інтенсивній терапії [17]. Відповідно до наявних рекомендацій, застосування HAS може бути доцільною стратегією ведення пацієнтів при певних станах.

У 2004 р. у дослідженні SAFE, що включало 6997 пацієнтів у критичному стані, порівнювали ефективність використання 4,0% HAS і 0,9% розчину натрію хлориду у складі реанімаційних заходів у гетерогенній групі пацієнтів відділення інтенсивної терапії. Досліджуючи загальну смертність через 28 днів, статистично значущої різниці між групами не виявлено. Зіставні результати спостерігалися щодо тривалості перебування у відділенні, тривалості штучної вентиляції легень і частоти застосування замінної ниркової терапії [13].

Це спостереження спонукало J. Muirhead та співавт. (2007) провести наступний аналіз за участю 460 пацієнтів із початкового дослідження SAFE, які зазнали травматичного ушкодження головного мозку. Через 24 місяці після рандомізації в групі розчину альбуміну спостерігалася значно вища смертність (33,2 проти 20,4%) та менше сприятливих неврологічних наслідків (47,3 проти 60,6%)

порівняно з тими, хто отримував розчин натрію хлориду [28]. Додатковий аналіз даних пацієнтів, яким проводився моніторинг внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), показав, що пацієнти з групи розчину альбуміну отримували більше втручань з приводу підвищеного ВЧТ. У когорті, де моніторинг ВЧТ було припинено протягом 1-го тижня після рандомізації, кількість випадків смерті в групі альбуміну була значно більшою, ніж у групі розчину натрію хлориду (34,4 проти 17,4%) [29]. Автори висунули гіпотезу, що це може бути результатом пошкоджень, пов'язаних із втручаннями для лікування ВЧТ або коагулопатією, асоційованою із застосуванням HAS, що призводить до вторинної кровотечі.

Отримані результати викликали значний інтерес у спільноті фахівців галузі інтенсивної терапії та зумовили концепцію «реанімації малим об'ємом» [30]. За цією концепцією слід використовувати більш онкотичні властивості гіперонкотичних розчинів для максимізації пропорційного об'єму введеної рідини, що залишається у внутрішньосудинному просторі, а також для залучення інтерстиціальної рідини у внутрішньосудинний простір. Цей комбінований ефект дозволяє досягти тих самих гемодинамічних орієнтирів при значно меншому об'ємі введеної рідини.

При використанні 20% HAS пацієнтам потрібно на 1/4 менше об'єму порівняно зі збалансованими кристалічними розчинами.

Сепсис і септичний шок

Внутрішньовенна інфузійна терапія широко досліджувалася при лікуванні сепсису та септичного шоку [27]. Альбуміну приділяється особлива увага у терапії сепсису як розчину для реанімаційних заходів, а також з метою профілактики гіпоальбумінемії.

Міжнародні медичні спільноти, зокрема Товариство медицини критичних станів (Society of Critical Care Medicine) та Європейське товариство інтенсивної терапії (European Society of Intensive Care Medicine), підтримують рекомендацію Кампанії «Вжити при сепсисі» (Surviving Sepsis Campaign) щодо використання альбуміну як колоїдного розчину при реанімації пацієнтів із сепсисом і септичним шоком [14, 36].

Аналіз дослідження SAFE за участю 1218 пацієнтів із тяжким сепсисом продемонстрував, що терапія HAS незалежно асоціювалася зі зниженням ризику смерті [37]. Результати іншого дослідження EARSS були представлені J. Charpentier на конференції LIVES 2011 у Берліні (Німеччина). У цьому багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні, проведеному у 29 французьких відділеннях інтенсивної терапії, вивчали, чи інфузія 100 мл 20% HAS через кожні 8 годин протягом 3 днів призведе до кращих результатів порівняно з інфузією 100 мл 0,9% фізіологічного розчину з такими ж інтервалами. Відповідно до отриманих даних, смертність у групах істотно не відрізнялася (24,1 проти 26,3%), але потреба у застосуванні катехоламінів була значно меншою в групі HAS [38].

Після перших результатів M-J. Dubois та співавт. (2006) щодо застосування 20% HAS для лікування гіпоальбумінемії P. Caironi та співавт. (2014) провели відкрите проспективне багатоцентрове рандомізоване дослідження ALBIOS, в якому взяли участь понад 1800 дорослих із тяжким сепсисом. Пацієнти були рандомізовані для отримання 20% HAS та кристалідів для підтримання рівня альбуміну в сироватці крові 30 г/л чи вище або тільки кристалічних розчинів протягом перших 28 днів перебування у відділенні інтенсивної терапії чи до моменту виписування з нього. Смертність упродовж 28 днів в обох групах не відрізнялася. Протягом перших 7 днів пацієнти групи HAS мали значно нижчий кумулятивний баланс рідини (медіана 347 проти 1220 мл; $p=0,004$) і швидше відновлювалися після шоку (медіана днів до відміни вазопресорів 3 проти 4; $p=0,007$) [26].

У 2014 р. C.J. Wiedermann і M. Joannidis подали коротке повідомлення до New England Journal of Medicine у відповідь на результати дослідження ALBIOS [41]. Вони представили свій метааналіз, що включав лише великомасштабні

рандомізовані дослідження щодо оцінки ефективності розчину альбуміну. Автори дійшли висновку, що хоча в окремих дослідженнях SAFE, ALBIOS або EARRS показник не досягав статистичної значущості, об'єднаний відносний ризик при виключенні невеликих досліджень вказував на значне зниження смертності при застосуванні альбуміну. З цього аналізу були виключені всі роботи, виконані J. Boldt та співавт., а також всі інші дослідження, включені в метааналіз, наведений вище, в яких брали участь менше 60 пацієнтів.

Терапія діуретиками

Діуретики застосовують майже у 50% випадків госпіталізації до відділень інтенсивної терапії, причому на фуросемід припадає майже 95% загального використання діуретиків [42]. Діуретичний ефект фуросеміду зменшується на тлі гіпоальбумінемії [43], тому пацієнтам з дефіцитом альбуміну доцільно вводити гіперонкотичний розчин альбуміну.

У 2005 році G.S. Martin та співавт. опублікували результати рандомізованого подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження за участю пацієнтів з пошкодженням легень, які перебували на штучній вентиляції легень. Суб'єкти дослідження ($n=40$) були порівнювані для прийому фуросеміду з альбуміном або фуросеміду з плацебо протягом 72 годин, титрувалися до втрати рідини та нормалізації концентрації загального білка в сироватці крові. Наприкінці дослідження у групі альбуміну відзначено значно більший середній чистий негативний баланс рідини (5480 проти 1490 мл; $p<0,01$), а також більше покращення індексу оксигенації [44].

Захворювання печінки

Пацієнти з гострими або прогресуючими захворюваннями печінки становлять понад 3% від усіх госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії [46]. Парацетез є наріжним каменем лікування напруженого симптоматичного асцити у пацієнтів із цирозом печінки [47]. При видаленні великого об'єму рідини циркуляторна дисфункція переважає приблизно у 80% випадків, якщо не проводиться додаткова плазмозамісна терапія [48].

Метааналіз 16 рандомізованих досліджень, проведений C.S. Kwok та співавт. (2013), показав, що застосування альбуміну асоціюється із постпарацетезною гіпотензією (постпарацетезна циркуляторна дисфункція; відношення ризиків 0,26; 95% довірчий інтервал 0,08-0,93), але не забезпечує жодних переваг порівняно з синтетичними колоїдними розчинами [49]. Отримані дані суперечать результатам численних попередніх невеликих досліджень, які демонстрували перевагу терапії розчином альбуміну над синтетичними колоїдами в даному випадку [50-52]. Таке явище часто спостерігається в дослідженнях у сфері інтенсивної терапії, коли великі аналізи не можуть повторити результати малих досліджень. Імовірним поясненням цього є поєднання гетерогенності, притаманної дизайну досліджень та оцінкою результатів [53].

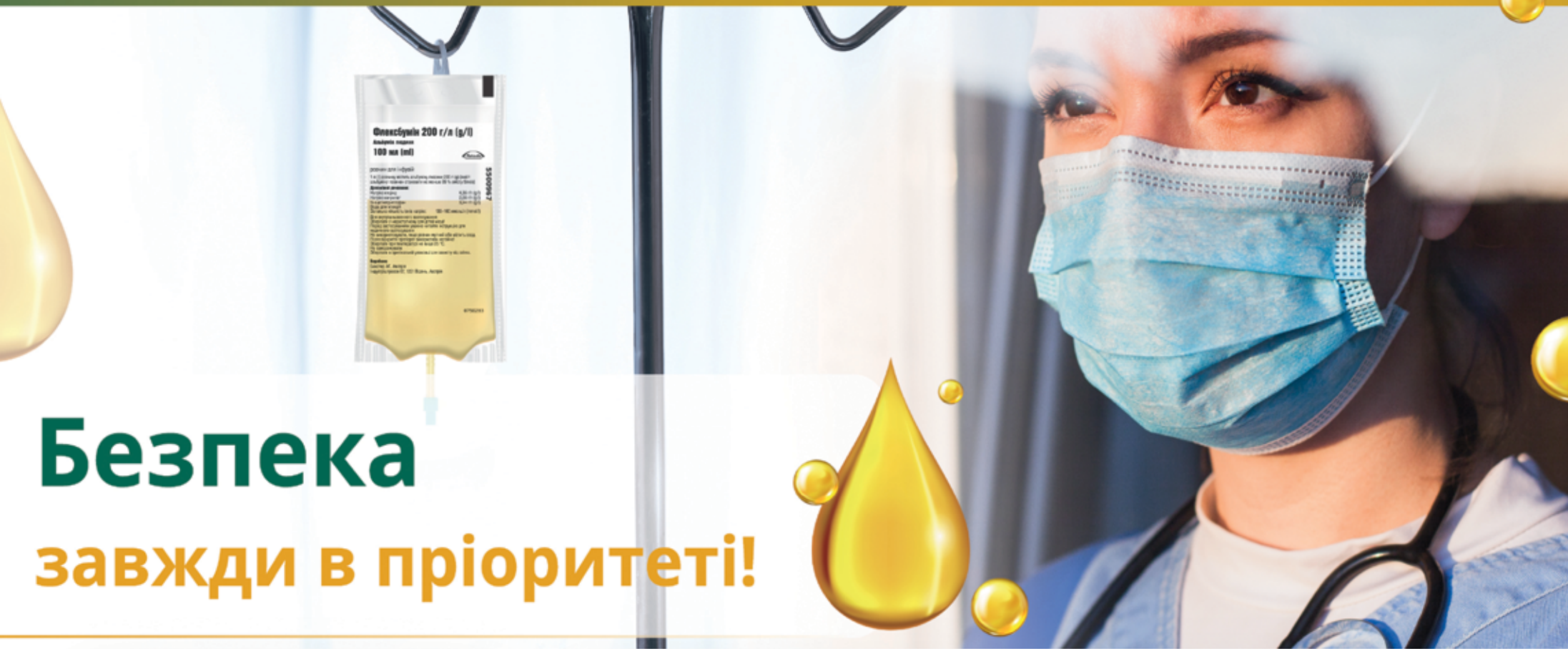
Британське товариство гастроентерологів (British Society of Gastroenterology, BSG) рекомендує проводити парacentез великого об'єму (>5000 мл) за один раз, а після завершення процедури пацієнти мають отримати плазмозамінник з розрахунку 8 г альбуміну на 1 л видаленої асцитичної рідини [47]. BSG також рекомендує використовувати альбумін у пацієнтів із високим ризиком спонтанного бактеріального перитоніту та підвищеним/зростаючим рівнем креатиніну [47].

Таким чином, сучасні дані демонструють, що гіпоальбумінемія є прогностичним фактором ускладнень, включено з підвищеним ризиком смерті у пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Сучасні настанови регламентують, що застосування розчину альбуміну може бути корисним і відіграє важливу роль у певних стратегіях інтенсивної терапії. Результати попередніх досліджень засвідчили ефективність HAS при сепсисі, септичному шоку, а також з метою корекції чи запобігання циркуляторній дисфункції після парacentезу великого об'єму рідини внаслідок захворювань печінки та при декомпенсації функції печінки, спричиненій бактеріальним перитонітом.

Список літератури знаходиться в редакції.
Реферативний огляд Melia D., Post B.
Human albumin solutions in intensive care:
A review. J Intensive Care Soc. 2021 Aug; 22(3): 248-254.
Doi: 10.1177/1751143720961245.

Підготувала Анна Сочнева





Безпека завжди в пріоритеті!

Якість

Досягніть міжнародного стандарту

Безпека від широкого спектру патогенів та посилений контроль



7 суворих заходів безпеки* перед виробництвом¹

Гарантія якості



Відповідає Стандартам якості, вдосконалення, безпеки та лідерства Асоціації виробників терапевтичних препаратів на основі білків плазми³

* 7 заходів безпеки:

- Збір плазми
- Відбір донора
- Тестування одноразової донації плазми на маркери інфекції
- Інвентаризована плазма зберігається щонайменше 60 днів
- ПЛР-тестування пулу. Вірус імунodefіциту людини-1, гепатиту А, В та С, рaгvo B19
- Етапи інактивації та видалення вірусу, перевірені відповідно до нормативних вказівок
- Кінцевий продукт і інфузія пацієнту, який потребує альбуміну.

Безпека

Використання закритих систем дозволяє досягнути:

Зниження частоти катетер-асоційованих інфекцій кровотоку⁴



Зниження ризику катетер-асоційованих інфекцій кровотоку⁴



Зниження рівня смертності^{4*}

Значно менший залишковий об'єм⁵

Майже в **10 разів** менший залишковий об'єм у контейнері призводить до меншого ризику неоптимальної доставки ліків: **Менший ризик лікарських помилок⁵**

Перевірена технологія GALAXY

Без латексу, ПВХ, DEHP, DEHA¹

*** при отриманні інтенсивної інфузійної терапії, завдяки переходу з відкритої на закрити інфузійну систему.**

Ефективність

Переваги закритої системи

Легкість у використанні



З прості кроки для налаштування⁶



Покращення умов роботи завдяки гнучкому пластиковому контейнеру порівняно зі скляним

- Займає на **48%** менше місця для зберігання⁷
- Зберігати при кімнатній температурі, не вище **25°C**⁸
- Важить на **56%** менше за скляний контейнер⁷
- Приблизно на **90%** менше маса відходів і вартість утилізації⁹

Гнучка інфузійна система

Єдиний людський альбумін, який можна вводити за допомогою системи для інфузій без додаткової голки для подачі повітря до контейнера^{10,11}

Вихідний порт захищений від механічного пошкодження та інфікування ковпачком¹

Джерела: 1. Патент №USO 0946858582 зареєстрований в США. 2. Державний реєстр лікарських засобів України (<http://www.drz.gov.ua/>). 3. Plasma Protein Therapeutics Association. Quality Standards of Excellence, Assurance and Leadership (QSEAL). [Online] Available: <https://www.pptglobal.org>. Published 2023. Accessed: February 7, 2023. 4. Maki DG, et al. Impact of Switching from an Open to a Closed Infusion System on Rates of Central Line-Associated Bloodstream Infection: A Meta-analysis of Time-Sequence Cohort Studies in 4 Countries. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32(1): 50-58. 5. Damien Lannoy, et al. Comparison of container system residual volumes and the implications for medication error. European Journal of Hospital Pharmacy 2012; 19: 360-363. 6. Baxalta Healthcare SA. Summary Report of Observations for Closed System Albumin and Glass Bottles Albumin. R&D Data on file, ID: FLEX-005, 2017: 1-28. 7. Efficiency Weights and Dimensions of Glass Bottles Albumin vs. Closed System Albumin. 8. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛЕКСБУМІН UA/18128/01/01 (34145). 9. Baxalta Healthcare SA. Closed System Albumin Medical Waste Disposal Cost Assessment. R&D Data on file, ID: FLEX-008, 2017: 1-9. 10. Graves N., Barnett A.G., Rosenthal V.D. Open versus closed IV infusion systems: a state based model to predict risk of catheter associated blood stream infections BMJ Open 2011; 1:e000188. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000188. 11. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою: альбумін. Станом на 18.03.2022 р. МОЗ УКРАЇНИ. ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ». https://www.dcc.gov.ua/wp-content/uploads/2022/03/albumin_18.03.2022-sajt_zahyshheno.pdf

ПВХ — полівінілхлорид; DEHP — діоктилфталат; DEHA — діоктиладіпінат.

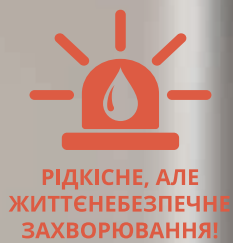
Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФЛЕКСБУМІН

Склад: діюча речовина: human albumin; **Лікарська форма.** Розчин для інфузії. **Фармакотерапевтична група.** Кров та споріднені препарати. Кровозамінники та білкові фракції плазми крові. Альбумін. Код АТХ B05A A01L. **Клінічні характеристики. Показання.** Відновлення і підтримання об'єму циркуляції крові при проявах недостатності об'єму і необхідності застосування колоїдів. Вибір альбуміну, а не штучних колоїдів, залежить від індивідуальної клінічної ситуації для кожного пацієнта на основі офіційних рекомендацій. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до альбуміну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій препарату: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (частота не може бути встановлена з наявних даних).

Клас системи органів: з боку імунної системи — дуже рідко: анафілактичний шок; з боку шлунково-кишкового тракту — рідко: нудота; з боку шкіри та підшкірних тканин — рідко: гіперемія, шкірні висипання; загальні розлади та стан місця введення — рідко: гарячка.

Під час післяреєстраційного нагляду були отримані повідомлення про такі побічні явища, які згідно класифікації MedDRA розподілені за функціональними системами організму, після чого — за переважаним терміном у порядку тяжкості: з боку імунної системи: анафілактичні реакції, підвищена чутливість/алергічні реакції; з боку нервової системи: головний біль, дисгевзія; з боку серця: інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, тахікардія; з боку судин: артеріальна гіпотензія; з боку органів зручної кінцівки та середостіння: набряк легень, задиха; з боку шлунково-кишкового тракту: блювання; з боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, свербіж; загальні розлади та стан місця введення: озноб. Дані щодо побічних реакцій при проведенні клінічних досліджень препарату Флексбумін (людини) відсутні. **Імунологічні і біологічні властивості.** Фармакокінетика. Альбумін людини кількісно становить більше половини усього протеїну плазми і близько 10% загальної кількості протеїну, синтезованого печінкою. Альбумін людини 200 г/л виявляє гіперонкотичний ефект. Найважливіша фізіологічна функція альбуміну — це участь в онкотичному тиску крові та її транспортних функціях. Альбумін стабілізує циркулюючий об'єм крові і є переносником гормонів, ензимів, лікарських засобів та токсинів. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Несумісність.** Людський альбумін не можна змішувати з іншими лікарськими засобами (за винятком зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози»), цільною кров'ю та еритроцитарною масою. Крім того, людський альбумін не слід змішувати з гідролізатами білка (наприклад, парентеральним харчуванням) або розчинами, що містять спирт, оскільки такі комбінації можуть спричинити преципітацію білка. **За рецептом.** Виробник. Такеда Мануфактурінг Австрія АГ, Австрія.

Р. П. МОЗ України № UA/18128/01/01 від 01.06.2020 року



РІДКІСНЕ, АЛЕ
ЖИТТЕНЕБЕЗПЕЧНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —

ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!¹⁻⁴

Набута гемофілія А

ПОСИЛАННЯ:

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

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:

