

Стратегії мінімізації ризиків та керування ускладненнями при лікуванні хронічної лімфоцитарної лейкемії

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) залишається актуальною проблемою сучасної онкогематології. Незважаючи на певні досягнення в терапії, ХЛЛ є невиліковним захворюванням. Стандартна хіміотерапія не забезпечує стійкої відповіді, а трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин можлива лише для окремої когорти пацієнтів. Тому пошук нових підходів до терапії ХЛЛ, зокрема таргетної, є нагальним завданням.

У рамках міжнародної онлайн-школи онкогематології з професором Іриною Крячок 14 вересня 2023 року відбувся вебінар на тему «Профіль безпеки та супутня терапія розвитку ускладнень при лікуванні онкогематологічних захворювань». Програма заходу включала низку доповідей провідних фахівців, у яких представлено результати досліджень і практичний досвід ведення пацієнтів з онкогематологічною патологією. Окрема увага була приділена обговоренню сучасних підходів до терапії ХЛЛ. Розглядалися такі аспекти, як оптимізація застосування схем хіміотерапії, можливості таргетної терапії при ХЛЛ.



Про найчастіші ускладнення лікування вперше встановленої ХЛЛ розповіла **Ірина Борисівна Титоренко, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ).**

— Важливою складовою комплексного підходу до ведення пацієнтів з ХЛЛ, крім специфічної протипухлинної терапії, є заходи, спрямовані на збереження та покращення якості життя. З огляду на те що ХЛЛ часто супроводжується низкою симптомів та ускладнень, важливе значення має їх своєчасне виявлення й адекватна корекція. Правильне керування побічними реакціями підвищує прихильність пацієнтів до лікування та покращує його переносимість, тому супровідну терапію призначають з урахуванням наявних ускладнень ХЛЛ і загального стану пацієнта з ключовою метою покращити його самопочуття.

Серед основних проблем, асоційованих із перебігом ХЛЛ, виділяють необхідність корекції аутоімунної цитопенії, профілактику інфекційних ускладнень до початку лікування, проведення онкоскринінгу та цитогенетичного тестування перед ініціацією терапії. Щодо ускладнень, пов'язаних безпосередньо з лікуванням ХЛЛ, особливу увагу приділяють корекції побічних реакцій, профілактиці інфекцій після проведення терапії, усуненню гематологічної токсичності та ускладнень з боку серцево-судинної системи.

При розвитку імунної тромбоцитопенії (ІТП) та аутоімунної гемолітичної анемії (АІГА) у пацієнтів з ХЛЛ препаратами першої лінії є кортикостероїди (КС), на високі дози яких досягається відповідь у більшості хворих. У разі рефрактерності до КС як другу лінію терапії аутоімунних цитопеній при ХЛЛ розглядають застосування ритуксимабу, медикаментозне лікування (внутрішньовенне введення імуноглобулінів та/або імуносупресивних засобів, таких як циклоспорин А, азатиоприн, циклофосфамід у низьких дозах чи алемтузумаб), спленектомію. У пацієнтів з ІТП при неефективності КС рекомендоване використання ритуксимабу, імунодепресантів (наприклад, мікофенолату мofетилу) або аналогів тромбопоетину. У разі підозри на парвовірус В19 у пацієнтів з істинною еритроцитарною аплазією (PRCA) при ХЛЛ важливо провести відповідне обстеження, оскільки у таких випадках можна очікувати хорошу відповідь на терапію внутрішньовенним імуноглобуліном. Для лікування PRCA також застосовують КС, циклофосфамід, циклоспорин А або антитимочитарний глобулін. Однак ефективність КС при PRCA нижча, ніж при ІТП та АІГА. Рефрактерний перебіг аутоімунних цитопеній є показанням до початку специфічної терапії ХЛЛ, а у разі рефрактерної PRCA може бути розглянуто проведення аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Для підтвердження АІГА необхідно визначити рівні ретикулоцитів, гаптоглобіну, провести прямий антиглобуліновий тест (Кумбса). У разі розвитку АІГА на тлі застосування флуларабіну слід відмінити останній та надалі не використовувати. Основний метод лікування — КС, також застосовують внутрішньовенний імуноглобулін, циклоспорин, ритуксимаб. Спленектомію виконують

у випадках резистентності до лікування КС. При стероїдорезистентній чи рецидивуючій АІГА використовують інгібітори тирозинкінази Брутона (ВТКі).

ХЛЛ та її терапія асоціюються з широким спектром потенційних ускладнень, включаючи гематологічну токсичність (анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія), інфекційні ускладнення (бактерійні, вірусні, грибкові), синдром лізису пухлин (СЛП), реакцію спалаху пухлини, місцеві реакції (токсичний флебіт, екстравазація), венозний тромбоемболізм, кардіотоксичність (гіпертензія, порушення серцевого ритму тощо), кровотечі, порушення функції шлунково-кишкового тракту (нудота, діарея, блювання), біль (головний, у кістках і м'язах), гарячку, порушення загального стану (втомлюваність, слабкість).

СЛП розвивається у пацієнтів з великим об'ємом злоякісного новоутворення при швидкому підвищенні дози інгібітора BCL-2 венетоклаксу, що призводить до стрімкого зменшення пухлини та вивільнення значної кількості продуктів розпаду клітин. Для профілактики СЛП критично важливим є поступове титрування дози венетоклаксу, оцінювання та контроль факторів ризику, уникнення потенційних взаємодій лікарських препаратів, а також ретельний моніторинг клінічних і лабораторних ознак СЛП. З метою запобігання та зниження ризику розвитку СЛП рекомендовано дотримуватися такого алгоритму:

- оцінити індивідуальний ризик розвитку СЛП;
- призначити відповідну профілактичну терапію;
- оцінити початкові показники біохімічного аналізу крові, зокрема рівні електролітів, сечової кислоти, креатиніну, та провести корекцію виявлених порушень перед лікуванням;
- чітко дотримуватися рекомендованого графіка титрування дози препарату та алгоритмів модифікації дозування у разі розвитку ознак СЛП або інших небажаних явищ.

Для оцінювання ризику розвитку СЛП перед початком терапії венетоклаксом необхідно дослідити пухлинне навантаження шляхом визначення абсолютної кількості лімфоцитів та вимірювання розмірів лімфатичних вузлів. Пухлинне навантаження класифікується як низьке при абсолютній кількості лімфоцитів <25 Г/л та розмірах усіх лімфатичних вузлів <5 см, середнє — при абсолютній кількості лімфоцитів ≥25 Г/л та розмірі будь-якого лімфатичного вузла 5-10 см, високе — при абсолютній кількості лімфоцитів ≥25 Г/л та розмірі лімфатичних вузлів ≥5 см або при розмірі будь-якого лімфатичного вузла >10 см. Наступним кроком є оцінювання функції нирок шляхом визначення кліренсу креатиніну. Зниження кліренсу креатиніну <80 мл/хв є додатковим фактором ризику СЛП. Крім того, на ризик розвитку СЛП може впливати наявність таких факторів, як спленомегалія, відхилення лабораторних показників від норми, зневоднення та неможливість проведення адекватної пероральної гідратації. Слід зазначити, що ризик розвитку СЛП може знижуватися у міру зменшення пухлинного навантаження в процесі лікування венетоклаксом. Тому ризик СЛП доцільно оцінювати не лише перед початком терапії, а й у динаміці на різних етапах лікування.

Пацієнти мають бути проінформовані про необхідність дотримання питного режиму за два дні до лікування та протягом усієї фази титрування дози, особливо перед і під час першого введення дози та перед кожним

її збільшенням. Внутрішньовенна регідратація признається тоді, коли пацієнт не може вживати необхідну кількість води перорально.

Ризик серцево-судинних подій та артеріальної гіпертензії (АГ) є кумулятивним і характерним для терапії ВТКі (переважно першого покоління) з клінічними відмінностями в тяжкості та виникненні. Механізми розвитку побічних ефектів ВТКі першого покоління пов'язані з блокуванням нецільових кіназ ібрутинібом. Зокрема, фібриляція передсердь (ФП) на тлі застосування ібрутинібу виникає внаслідок інгібування фосфоінозитол-3-кінази. У разі вже наявної ФП необхідно обстежити пацієнта й отримати базову клінічну оцінку серцево-судинних чинників ризику перед терапією. При виникненні нового епізоду ФП здійснюють міждисциплінарну оцінку ризику та користі терапії. Відповідно до наявних рекомендацій, блокатори β-адренорецепторів необхідно розглянути як терапію першої лінії на противагу застосуванню інгібіторів СYP3F4 (наприклад, верапамілу і дилтіазему) або субстратів Р-глікопротеїну (наприклад, аміодарону), які можуть взаємодіяти з ВТКі. Антикоагулянтна терапія включає низькі дози апіксабану та еноксапарину.

За даними дослідження ELEVATE-RR, акалабрутиніб спричиняє на 63% нижчий ризик розвитку ФП та на 77% менший ризик гіпертензії, ніж ібрутиніб. Дані дослідження ELEVATE-TN демонструють, що застосування акалабрутинібу не підвищує частоту та вираженість несприятливих клінічних явищ порівняно з хіміоімунотерапією (ХІТ).

Геморагічні ускладнення розвиваються через пригнічення агрегації тромбоцитів шляхом впливу на глікопротеїн ІV. Застосування акалабрутинібу в лікуванні ХЛЛ асоціюється зі зниженням ризику розвитку кровотеч на 37% порівняно з іншими ВТКі. Поява синців на тлі терапії ВТКі не є предиктором підвищеного ризику кровотеч та не потребує відміни лікування. У разі планування інвазивних процедур рекомендовано припинити прийом ВТКі за 3 дні до та після незначних втручань і за 7 днів у разі більш значних процедур. При виникненні невеликих кровотеч відміна ВТКі зазвичай сприяє нормалізації гемостазу протягом 2-3 днів. У разі розвитку масивної кровотечі показана трансфузія тромбоцитів незалежно від їх початкового рівня. Важливим компонентом профілактики геморагічних ускладнень є інформування пацієнтів щодо необхідності уникнення прийому препаратів та добавок, які можуть посилювати ризик кровотеч, зокрема вітаміну Е та риб'ячого жиру.

Застосування ВТКі у лікуванні ХЛЛ асоціюється зі зростанням частоти АГ. За даними тривалих спостережень, поширеність АГ збільшується з часом терапії, сягаючи 11% після 1 року, 15% після 2 років та 20% після 3 років застосування ібрутинібу. У більшості (80%) пацієнтів на тлі терапії ВТКі відзначається підвищення артеріального тиску на 10 мм рт. ст. від початкового рівня. При цьому у понад 10% хворих спостерігається істотне зростання артеріального тиску на ≥50 мм рт. ст. З огляду на це перед ініціацією лікування ВТКі необхідно провести оптимізацію антигіпертензивної терапії з метою досягнення цільового рівня артеріального тиску. Впродовж лікування ВТКі обов'язковим є регулярний моніторинг артеріального тиску та своєчасна корекція антигіпертензивної терапії за необхідності.

Підвищена частота інфекцій при ХЛЛ зумовлена інгібуванням інтерлейкін-2-індукованої Т-клітинної кінази та функції макрофагів. У пацієнтів з ХЛЛ спостерігається підвищений ризик розвитку інфекційних ускладнень вже на тлі самого перебігу захворювання. Однак цей ризик додатково зростає після початку лікування ХЛЛ. Незважаючи на значне підвищення ймовірності виникнення інфекцій, профілактичне застосування антибіотиків у цій групі пацієнтів не рекомендоване. Для хворих, які отримують ХІТ із використанням аналогів пурину або бендамустіну, рекомендована комплексна протиінфекційна профілактика. Одним із ключових компонентів

профілактики є вакцинація проти поширених інфекцій, таких як грип, оперізувальний герпес, SARS-CoV-2 та інших, при цьому слід уникати застосування живих вакцин. У разі розвитку гіпоглобулінемії показана її корекція шляхом введення внутрішньовенного імуноглобуліну. Особливу увагу слід приділяти профілактиці та моніторингу реактивації вірусних гепатитів В і С, а також цитомегаловірусної інфекції. З цією метою рекомендоване призначення ацикловіру або його еквівалентів. Для профілактики пневмоцистної пневмонії показане використання сульфаметоксазолу/триметоприму або альтернативних препаратів.

Таким чином, комплексний підхід до протиінфекційної профілактики у пацієнтів з ХЛЛ, які отримують ХІТ, включає вакцинацію, корекцію гіпоглобулінемії, запобігання реактивації вірусних інфекцій і захист від опортуністичних патогенів, що дозволяє знизити ризик інфекційних ускладнень та покращити результати лікування.

У дослідженні ELEVATE-TN частота найпоширеніших несприятливих явищ становила $\geq 30\%$ у всіх групах лікування. Втім у групі монотерапії акалабрутинібом відзначено найнижчий рівень нейтропенії (12,2%) порівняно з іншими групами протягом усього 5-річного періоду спостереження.

Причини розвитку артралгій на тлі терапії ібрутинібом лишаються невідомими, однак припускається роль пригнічення альтернативних молекулярних мішеней препарату (табл. 1).

Втома	Артралгії та міалгії
<ul style="list-style-type: none"> Зазвичай повідомляють про втому 34% Слід уникати зниження дози через втому на початку курсу терапії; потрібно шукати інші потенційні причини втоми, якщо вона спостерігається пізніше під час лікування Необхідно розглянути перерву або зниження дози препарату при сильній втомі 	<ul style="list-style-type: none"> Артралгії та міалгії спостерігаються приблизно у третини пацієнтів Артралгії були пов'язані з 42% випадків припинення прийому ібрутинібу в реальних даних Виключають інші причини артралгій При 1-2 ступенях слід розглянути можливість спостереження та підтримуючої терапії; розглянути можливість зниження дози, коли симптоми впливають на повсякденну діяльність, зберігаючи дозу при побічних ефектах 2-3 ступеня, і повторне лікування ВТКі у нижчих дозах, якщо симптоми зникають Тяжкі артралгії демонструють змінну реакцію на короткий курс КС і протизапальних засобів

Lipsky. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020; 1: 336.

Аутоімунна цитопенія, що виникає при ХЛЛ на тлі лікування ВТКі, зазвичай піддається корекції шляхом призначення короткого курсу КС або моноклональних анти-CD20 антитіл. Переважно це дозволяє продовжити лікування ВТКі. Шкірні побічні реакції, асоційовані з прийомом ВТКі, часто регресують на тлі застосування КС або тимчасової відміни препарату. Порушення структури волосся та нігтів можуть бути скориговані призначенням добавок біотину та застосуванням спеціальних олій для нігтів, однак ефективність цих заходів варіабельна. Головний біль, що виникає при прийомі акалабрутинібу, зазвичай минає у міру продовження терапії та добре контролюється вживанням кофеїну.

Дані дослідження ELEVATE-TN демонструють нижчу частоту відміни лікування та зниження дози акалабрутинібу внаслідок розвитку небажаних явищ порівняно з режимом обінутузумаб + хлорамбуцил. Лише у 9% пацієнтів, які отримували акалабрутиніб, терапія була припинена через побічні ефекти.

Таким чином, ХЛЛ асоціюється з розвитком низки ускладнень, які значно впливають на результати лікування. Адекватний менеджмент побічних реакцій сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до призначеної схеми терапії та покращенню якості їх життя. У цьому аспекті таргетна терапія має значні переваги над препаратами ХІТ, демонструючи нижчий профіль гематологічної токсичності та краще відновлення показників крові. Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN), ВТКі акалабрутиніб належить до пріоритетних режимів терапії ХЛЛ як ефективний і безпечний препарат, що може застосовуватись у пацієнтів з коморбідною патологією незалежно від віку, лінії терапії та наявності цитогенетичних аномалій.



Наталія Любомирівна Глушко, кандидат медичних наук, доцент, завідувачка відділення гематології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні у доповіді «Noli posere, чи Як підібрати терапію з оптимальним профілем безпеки для лікування пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ХЛЛ» зосередила увагу на формуванні стратегій лікування ХЛЛ через призму цитогенетичних аномалій і стану здоров'я пацієнта.

— Міжнародні клінічні рекомендації акцентують увагу на необхідності врахування при виборі першої лінії терапії у пацієнтів з ХЛЛ не лише цитогенетичних аномалій, а й переносимості лікування. Впровадження нових таргетних препаратів як другої лінії терапії дозволило розширити спектр ефективних опцій з прийнятним профілем безпеки та переносимості, особливо при врахуванні індивідуальних факторів ризику.

Вибір мети лікування ХЛЛ значною мірою визначається загальним станом пацієнта (Fitness). Хворі, які належать до категорій Unfit та Frail, фізично не здатні переносити ускладнення агресивних схем терапії. Комплексна оцінка стану пацієнта, включаючи визначення Fitness, базується на врахуванні віку, загального стану, здатності до фізичної активності, наявності супутніх захворювань за шкалою CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) та інших параметрів, зокрема функції нирок за кліренсом креатиніну. Для пацієнтів з Fit-статусом рекомендоване інтенсивне, в тому числі агресивне, лікування з метою досягнення глибокої ремісії. Критеріями Fit є оцінка за CIRS ≤ 6 балів, індекс 0-1 за ECOG, кліренс креатиніну ≥ 70 мл/хв та вік < 65 років. Для хворих з Unfit-статусом пропонується менш інтенсивна терапія зі зниженою токсичністю, спрямована на контроль симптомів, тоді як для пацієнтів з Frail-статусом основним підходом є паліативна допомога.

Слід зазначити, що 89% пацієнтів з ХЛЛ мають щонайменше одне супутнє захворювання. Найпоширенішими з них є АГ (46%), ревматологічні проблеми/захворювання суглобів (45%), ураження коронарних/периферичних артерій (16%) та патологія серця — кардіоміопатії, вади клапанів, ФП (13%). Коморбідні стани впливають на смертність, пов'язану з клінічними проявами ХЛЛ, обмежують вибір терапевтичних опцій і знижують прихильність пацієнтів до лікування. Відповідно оптимальний результат терапії ХЛЛ передбачає оцінювання коморбідності з урахуванням профілю безпеки лікування. На відміну від хіміотерапії, ефективність якої поєднується з вираженою токсичністю, таргетна терапія дозволяє досягти високої ефективності без істотного збільшення токсичності. Зокрема, в дослідженні ASCEND ВТКі другого покоління, такі як акалабрутиніб, продемонстрували сприятливий профіль переносимості при тривалому застосуванні до прогресування захворювання.

При виборі оптимальної терапії ХЛЛ критично важливим є оцінювання потенційних ризиків і побічних ефектів. Результати клінічних досліджень демонструють, що акалабрутиніб характеризується кращим профілем гематологічної та серцево-судинної токсичності порівняно з ібрутинібом (табл. 2). У дослідженні M.S. Davids та співавт. (2021) частота розвитку нейтропенії та тромбоцитопенії при застосуванні акалабрутинібу є в 5 разів нижчою.

Кардіоваскулярні побічні реакції розвиваються переважно у разі застосування такого ВТКі, як ібрутиніб. АГ на тлі терапії ВТКі необхідно коригувати за допомогою антигіпертензивних препаратів. У пацієнтів з ФП і рефрактерною до лікування АГ слід розглянути можливість переходу на альтернативну терапію. Акалабрутиніб завдяки своїй вищій селективності є ефективною опцією для пацієнтів з непереносимістю ібрутинібу. Застосування ібрутинібу вимагає обережності в осіб із серцево-судинними захворюваннями або при одночасному прийомі антикоагулянтів.

Серед препаратів таргетної терапії ХЛЛ акалабрутиніб вирізняється найкращим профілем безпеки. Венетоклак слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю, значним пухлинним навантаженням і серцево-судинною патологією, особливо при комбінації з анти-CD20 моноклональними антитілами. Загальна частота передчасної відміни венетоклаксу складає 24,7%, це переважно відбувається на початку лікування, в середньому раніше, ніж відміна через прогресування захворювання. Основними причинами передчасного припинення терапії венетоклаксом є небажані явища (53,7%), прогресування (22,2%), смерть (4,0%) та інші фактори (21,1%). Найпоширенішими побічними реакціями, що призводили до відміни венетоклаксу, були нейтропенія та тромбоцитопенія.

За даними дослідження MURANO, передчасне припинення лікування венетоклаксом підвищує ризик прогресування або смерті майже в 6 разів. Незавершена терапія асоціюється з ризиком розвитку резистентності, оскільки частково чутливі клітини отримують шанс на вдосконалення механізмів резистентності. Зменшення конкуренції за вільне мікрооточення зумовлює переваги клітинам з вищою проліферативною активністю. Крім того, передчасне припинення лікування дає пухлинним клітинам час на репарацію пошкоджень, закріплення нових мутацій та епігенетичних змін, а також встановлення нової рівноваги між організмом, пухлиною й імунною системою.

Застосування акалабрутинібу асоціюється з нижчим ризиком розвитку нейтропенії, тромбоцитопенії та інфекційних ускладнень порівняно з комбінацією венетоклаксу з обінутузумабом. У другій лінії терапії рецидивуючої/рефрактерної ХЛЛ акалабрутиніб характеризується прийнятним профілем переносимості з частотою тимчасового переривання терапії 23% та низьким рівнем передчасної відміни препарату (19%).

На початку лікування венетоклаксом потрібне титрування дози протягом 5 тижнів. Під час титрування необхідно ретельно моніторувати розвиток нейтропенії та СЛП. Клінічними проявами СЛП є нудота, блювання, задишка, порушення серцевого ритму, помутніння сечі, млявість та/або дискомфорт у суглобах. Лабораторними ознаками СЛП є гіперкаліємія, гіперурикемія, гіперфосфатемія, гіпокальціємія та підвищення рівня лактатдегідрогенази.

До факторів ризику розвитку СЛП належать лікування венетоклаксом, ХІТ, застосування леналідоміду або обінутузумабу, прогресування захворювання після терапії низькомолекулярними інгібіторами, об'ємні лімфатичні вузли, спонтанний СЛП в анамнезі, високий лімфоцитоз, попередньо підвищений рівень сечової кислоти, захворювання або пухлини нирок. Венетоклак підвищує ризик розвитку СЛП, частота якого в клінічній практиці складає 8,4% (4,2% у групі низького ризику та до 12,0% у групі високого ризику). Натомість у дослідженні ASCEND частота СЛП у групі акалабрутинібу становила лише 1%.

Група	Препарат/схема	Характерні побічні реакції	Фактори ризику
Інгібітори BCL-2 ^{1,2}	Венетоклак	Цитопенії (нейтропенія, тромбоцитопенія), інфекції, СЛП, діарея, може знадобитися модифікація дози при гематологічній токсичності 4 ступеня	Ниркова недостатність, велике пухлинне навантаження, нейтропенія, серцево-судинна патологія (при комбінації з анти-CD20 антитілами)
ВТКі ^{2,4}	Ібрутиніб	Тромбоцитопенія, нейтропенія, анемія, діарея, АГ, ФП	Гіпертензія, миготлива аритмія, прийом антикоагулянтів
	Акалабрутиніб	Анемія, нейтропенія, інфекції	Прийом антикоагулянтів
ХІТ/хіміотерапія ⁵	Флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб, флударабін + циклофосфамід, бендамустин + ритуксимаб та інші	Анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, інфекції, цитостатичні ефекти, випадіння волосся, синці, кровотечі	Ниркова, печінкова недостатність, нейтропенія, прийом антикоагулянтів, серцево-судинна патологія (при комбінації з анти-CD20 антитілами)

¹VENCLEXTA® (venetoclax tablets) [prescribing information]. North Chicago, IL: AbbVie Inc.; 2020.
²American Cancer Society. Targeted therapy drugs for chronic lymphocytic leukemia. Accessed May 3, 2021. <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/treating/targeted-therapy.html>.
³CAIBRUENACE® (acalabrutinib) [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019.
⁴IMBRUVICA® (ibrutinib) [prescribing information]. Sunnyvale, CA: Pharmacyclics LLC; 2020.
⁵American Cancer Society website. Chemotherapy side effects. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html>. Accessed April 20, 2021.

Отже, у пацієнтів з ХЛЛ часто спостерігається значна коморбідність, яка впливає на вибір тактики лікування й обмежує застосування агресивних схем ХІТ. Крім того, передчасна відміна лікування, в тому числі через розвиток небажаних явищ, може сприяти селекції агресивніших пухлинних клонів і збільшувати ймовірність формування резистентності. У цьому контексті ВТКі акалабрутиніб вирізняється сприятливим профілем переносимості у пацієнтів з ХЛЛ та асоціюється з низьким рівнем переривання терапії через небажані явища. При порівнянні з іншими ВТКі, такими як занубрутиніб та ібрутиніб, акалабрутиніб демонструє зіставну ефективність, але кращий профіль безпеки. Відповідно до сучасних стандартів лікування, зокрема рекомендацій NCCN та Європейського товариства медичної онкології, препарати таргетної терапії належать до пріоритетних опцій другої лінії лікування ХЛЛ. Зокрема, акалабрутиніб розглядається як ефективний та найбільш безпечний варіант, який можна застосовувати у разі непереносимості інших ВТКі.



КАЛКВЕНС
(акалабрутиніб) капсули 100 мг

КАЛКВЕНС – впевненість на шляху до успіху

Нове покоління БТКі для високоефективного лікування ХЛЛ на всіх етапах захворювання:

на **79%**

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ порівняно зі схемою обінтузумаб + хлорамбуцил¹
(BP = 0.21 (95 % ДІ: 0.15-0.30), p<0.0001)

ХЛЛ

на **76%**

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у пацієнтів з р/р ХЛЛ порівняно зі схемою бендамустин + ритуксимаб²
(BP = 0.24 (95 % ДІ: 0.16-0.38), P<0.0001)



Висока селективність щодо БТК з новим профілем безпеки для пацієнта^{3,4}

БТК – тирозинкіназа Брутона, БТКі – інгібітор тирозинкінази Брутона, ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз, р/р – рецидивуючий/рефрактерний, BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.
1. Sharman J. P. et al. Presented at: American Society for Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022. 2. Jurczak W. et al. Poster presented at: ASCO; June 3-7, 2022; Chicago, Illinois.
3. Wu J. et al. Journal of Hematology & Oncology, 2016; 9(21),1-4. 4. Byrd J. C. et al. Journal of clinical oncology, 2021; 39(31), 3441-3452.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату КАЛКВЕНС (акалабрутиніб) 100 мг.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Склад: діюча речовина: acalabrutinib; 1 тверда капсула містить акалабрутинібу 100 мг. **Показання.** Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінтузумабом для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ), які отримали принаймні один курс терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими ($\geq 20\%$) побічними реакціями будь-якого ступеня, про які повідомлялося у 1040 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію, були інфекція (66,7%), головний біль (37,8%), діарея (36,7%), утворення синців (34,1%), м'язово-скелетний біль (33,1%), нудота (21,7%), втомлюваність (21,3%), кашель (21%) і висип (20,3%). Найбільш частими ($\geq 5\%$) побічними реакціями 3 ступеня тяжкості та вище були інфекція (17,6%), лейкопенія (14,3%), нейтропенія (14,2%) та анемія (7,8%). Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза становить 100 мг акалабрутинібу двічі на добу (що відповідає загальній добовій дозі 200 мг). Див. інформацію про дозування в інструкції для медичного застосування обінтузумабу. Інтервал між дозами повинен становити приблизно 12 годин. Терапію лікарським засобом Калквенс необхідно продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичного ефекту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Акалабрутиніб і його активний метаболіт переважно метаболізуються ферментом 3A4 цитохрому P450 (CYP3A4), і обидві речовини є субстратами P-глікопротеїну (P-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 6 твердих капсул у блістері; по 10 блістерів у картонній коробці або по 8 твердих капсул у блістері; по 7 блістерів у картонній коробці. **Ресстраційні посвідчення** UA/19138/01/01, термін дії з 23.12.2021 по 23.12.2026. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату КАЛКВЕНС, затвердженої Наказом МОЗ України №162 від 27.01.2023. **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) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com

Калквенс – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.
© AstraZeneca 2017–2023
За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81

AstraZeneca