



**ОСОБЕННОСТИ
ВЕДЕНИЯ
ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ
ПАЦИЕНТОВ
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ
COVID-19**

Под редакцией академика РАН
И.В. Поддубной

ROHS

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОГЕМАТОЛОГОВ

МОСКВА
2020

ЭКСТИМИЯ®

эмпэгфилграстим

ТЕРАПИЯ ПОЛНОСТЬЮ И В СРОК

Профилактика нейтропении даёт возможность в 1,5 раза чаще проводить химиотерапию с сохранением дозоинтенсивности в полном объёме в установленные сроки¹

Препарат Экстимия® эффективнее филграстима при профилактике нейтропении²:

1,5 Более чем в 1,5 раза снижает частоту развития нейтропении

2 В 2 раза сокращает длительность нейтропении

Экстимия® — единственный препарат Г-КСФ пролонгированного действия для профилактики нейтропении³, включённый в ЖНВЛП⁴



BIOSAD
Biotechnology Company

¹ R. C. F. Leonard et al. A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. *Annals of Oncology* 00: 1–5, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv389

² Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ницаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования II фазы. *Современная онкология*. 2015; 17 (2): 45–52.

³ Под ред. академика РАН М.И. Давыдова, И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой и др. *Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии*. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: АЕВ-пресс, 2019. – 240 с

⁴ ПП РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 г.» <http://static.government.ru/media/files/K1tPEUszf2gmwTKw74fPOASarj7Kgg1.pdf>

СОДЕРЖАНИЕ

Эпидемиология COVID-19. Особенности течения у онкогематологических пациентов <i>Поддубная И.В.</i>	2
Обзор клинических рекомендаций по ведению онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19 <i>Бабичева Л.Г.</i>	11
Обзор клинических рекомендаций по лучевой терапии в онкогематологии в условиях пандемии COVID-19 <i>Трофимова О.П.</i>	39
Актуализация проблемы нейтропении в условиях пандемии COVID-19 <i>Поляков А.С.</i>	47
Организация работы гематологического отделения в условиях COVID19 (опыт ГКБ №52) <i>Барях Е.А.</i>	61

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ COVID-19. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Поддубная И.В.

Онкогематология является наиболее интенсивно и успешно развивающейся областью современной онкологии. Заболеваемость опухолями гемопоэтической и лимфатической ткани неуклонно увеличивается. Каждый год в мире выявляется более 70 000 новых случаев неходжкинских лимфом (НХЛ), и за последние несколько десятилетий этот показатель постоянно растет. В США лимфома Ходжкина выявляется примерно у 9 000 пациентов в год (этот показатель относительно стабилен), примерно 27 000 новых случаев множественной миеломы и более 20 000 новых случаев лейкемии. В России эти показатели значительно ниже (по данным 2018 г. выявлено около 15 000 случаев НХЛ, 4500 – ЛХ и 3500- ММ), но отмечается отчетливая тенденция преимущественного увеличения случаев НХЛ. Следует подчеркнуть, что в последнее десятилетие значительно возросла эффективность лечения опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани.

Возникшая пандемия новой короновирусной инфекции COVID-19 ставит перед врачами онкологами и онкогематологами новые задачи по адаптации ведения онкологических больных в этих условиях. Число случаев инфицирования COVID-19 в мире продолжает расти (рис. 1).

Перед клиницистами возникает целый ряд закономерных вопросов – чаще ли инфицируются COVID-19 онкологические пациенты, как у них развивается инфекция, есть ли показатели повышенного риска инфицирования и тяжелого течения инфекции, следует ли изменять лечебную стратегию, как и в каких клинических ситуациях это необходимо? На сегодняшний день вопросов

значительно больше, чем ответов. Быстрота распространения инфекции диктует необходимость поиска правильного решения на основании накапливающегося практического опыта мировых профессиональных сообществ.

Пандемия COVID19 Статус на 23 апреля 2020 (1)

- Подтверждённые случаи - 2 752 541
- Смерти – 192 251
- Выздоровевшие -758 187



<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

Рис. 1

В настоящее время неизвестно, чаще ли происходит инфицирование COVID-19 пациентов с неоплазиями любого гистогенеза, но существует достаточно сведений о том, что есть несколько показателей, увеличивающих риск развития тяжелого течения инфекции – это наличие сопутствующей патологии, опухолевого процесса и возраст.

Наиболее убедительными представляются сведения о негативном влиянии возраста на течение инфекции COVID-19 – по данным итальянского и китайского анализа коэффициент летальности возрастает в десятки раз у лиц старше 70 лет (рис. 2).

Коэффициент летальности в зависимости от возраста в Италии и в Китае				
	Италия на 17 марта 2020		Китай на 11 февраля 2020	
	Умерли, n (%)	CFR (коэффициент летальности), %	Умерли, n (%)	CFR (коэффициент летальности), %
Все	1625 (100%)	7,2	1023 (100)	2,3
Возрастные группы, лет				
0-9	0	0	0	0
10-19	0	0	1 (0,1)	0,2
20-29	0	0	7 (0,7)	0,2
30-39	4 (0,3)	0,3	18 (1,8)	0,2
40-49	10 (0,6)	0,4	38 (3,7)	0,4
50-59	43 (2,7)	1,0	130 (12,7)	1,3
60-69	139 (8,6)	3,5	309 (30,2)	3,6
70-79	578 (35,6)	12,8	312 (30,5)	8,0
≥80	850 (52,3)	20,2	208 (20,3)	14,8

Onder G et al. *JAMA*. Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667>

Рис. 2

Смертность от COVID-19 также выше при наличии следующей сопутствующей патологии: сердечно-сосудистые заболевания -12,2%, диабет – 9,2%, гипертония – 8,4%, хронические заболевания легких – 8% и опухолевой патологии – 7,6%, в то время как в «здоровой» популяции при отсутствии коморбидности составляет всего – 0,95% (рис. 3).

Эти положения подтверждаются данными итальянского анализа причин смерти 355 больных от инфекции COVID-19, в котором среди умерших больных онкологическая патология составила 20% и у 48,5% отмечалось наличие одновременно 3 коморбидных состояний (рис. 4).

Liang W. и соавторы приводят значения регрессионной модели развития тяжелого течения инфекции, наглядно демонстрирующие превосходящую негативную роль наличия у инфицированного больного онкологической патологии (рис. 5).

Влияние сопутствующей патологии на тяжесть инфекции COVID19

Коэффициент летальности у пациентов без сопутствующей патологии - 0.9%.

Наличие сопутствующих заболеваний повышает риск смерти пациента от инфекции COVID-19

Смертность при COVID-19 в зависимости от предсуществующей коморбидности:

Представлен риск смерти пациента с COVID-19 и с данной сопутствующей патологией

Проценты не суммируются до 100%, так как это не доля смертей при конкретной патологии а риск смерти при ее наличии.

Предсуществующая сопутствующая патология	Смертность Подтвержденные лабораторно случаи	Смертность Все случаи, расцененные как COVID19
Сердечно-сосудистая патология	13.2%	10.5%
Диабет	9.2%	7.3%
Хронические болезни легких	8.0%	6.3%
Гипертоническая болезнь	8.4%	6.0%
Онкология	7.6%	5.6%
Нет		0.9%

<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

Рис. 3

VIEWPOINT

Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy

Анализ характеристики 355 пациентов с COVID-19 умерших в Италии

- Средний возраст – 79,5 лет
- Женский пол - 106 (30,0%)
- Ишемическая болезнь сердца – 117(30%)
- Диабет – 126 (35,5%)
- **Онкология - 72 (20,3%)**
- Мерцательная аритмия - 87 (24,5%)
- Деменция - 24 (6,8%)
- Инсульт в анамнезе 34 (9,6%)
- Среднее количество сопутствующих заболеваний - 2,7
- Только у 3 (0,8%) не было сопутствующей патологии
- У 89 (25,1%) – 1 было сопутствующее заболевание
- У 91 (25,6%) -2 заболевания
- **У 172 (48,5%) -3 заболевания**

Onder G et al. JAMA. Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667>

Рис. 4

Supplementary appendix

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed. We post it as supplied by the authors.

Supplement to: Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6).

Регрессионная модель определения риска тяжелого течения инфекции				
Показатель	OR	LL	UL	p
Возраст	1.048	1.033	1.064	<0.001
Пол (Жен vs. Муж)	0.613	0.409	0.918	0.018
Онкология	5.399	1.802	16.177	0.003
Гипертония	1.878	1.217	2.898	0.004
ХОБЛ	3.397	1.373	8.409	0.008
Диабет	2.206	1.331	3.656	0.002

OR – отношение рисков
LL – нижняя граница
UL – верхняя граница

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1470204520300966-mmc1.pdf>

Supplement to: Liang W et al. *Lancet Oncol* 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

Рис. 5

Все более убедительными представляются также данные о том, что к группе риска тяжелого течения инфекции следует относить людей любого возраста со следующими имеющимися сопутствующими заболеваниями, особенно неконтролируемыми:

- Пациенты с хроническими болезнями легких или астмой средней/тяжелой степени
- Пациенты с серьезными заболеваниями сердца
- Иммунокомпроментированные пациенты
 - получающие противоопухолевую терапию
 - курящие, после трансплантаций органов/ГСК,
 - иммунодефицитные состояния
 - плохо контролируемый ВИЧ, включая СПИД
 - длительно получающие кортикостероиды и другую терапию воздействующую на иммунную систему

- Люди с избыточной массой тела тяжелой степени (индекс массы >40)
- Больные диабетом
- Больные хроническими болезнями почек, включая пациентов на гемодиализе
- Пациенты с болезнями печени.

Обобщенных данных по особенностям течения инфекции COVID-19 у онкологических больных опубликовано немного. Опыт китайских коллег, основанный на наблюдении за 28 пациентами, демонстрирует высокие цифры тяжелого течения инфекции (53,6%) и летальности (28,6%) (рис. 6).

Journal Pre-proof

Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China

L. Zhang, F. Zhu, L. Xie, C. Wang, J. Wang, R. Chen, P. Jia, H. Q. Guan, L. Peng, Y. Chen, P. Peng, F. Zhang, Q. Chu, G. Shen, Y. Wang, S.Y. Xu, J.P. Zhao, M. Zhou

PII: S0923-7534(20)36383-3

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.298>

Reference: ANNCNC 137

To appear in: *Annals of Oncology*

Received Date: 12 March 2020

Revised Date: 22 March 2020

Accepted Date: 23 March 2020

Характеристики онкологических пациентов с инфекцией COVID19: ретроспективное исследование опыта трех госпиталей Уханя, Китай (публикация 23 Марта 2020)

Материалы:

- **28 онкологических больных с инфекцией COVID-19**
- 17 (60,7%) – мужской пол.
- 65 лет – медиана возраста
- Самая частая нозология- рак легкого (n=7, 25%)
- **15 (53,6%) – тяжелое течение инфекции**
- **28,6% - умерли**
- Значительное повышение риска развития тяжелого течения инфекции в случае если противоопухолевая терапия проведена в течение 14 предшествующих дней (HR=4.079, 95%CI 1.086-15.322, P=0.037). Более того, «пятнистое уплотнение» легких на КТ при госпитализации было ассоциировано с высоким риском развития тяжелого течения (HR=5.438, 95%CI 1.498-19.748, P=0.010)

Заключение

- Онкологические больные демонстрируют ухудшение состояния и плохие результаты лечения инфекции COVID-19
- Рекомендуются, чтобы больные раком, получающие противоопухолевое лечение, проходили тщательный скрининг на наличие инфекции COVID-19 и следует избегать лечения, вызывающего иммуносупрессию или уменьшать дозы терапии в случае коинфекции COVID-19

Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China
 Zhang, L. et al. Annals of Oncology, Volume 0, Issue 0
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36383-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36383-3/fulltext)

Рис. 6

Интересны сведения регистра пациентов с COVID-19 и гемобластозами Американского гематологического общества (ASH) – 64 пациента из разных регионов мира (44 из США и Канады). Пациенты были разного возраста, но 25 из 64 (39%) – старше 60 лет.

Гемобласты представлены разными нозологиями с некоторым преобладанием острых лейкозов – 20 случаев (31,2%) и неходжкинских лимфом – 14 наблюдений (21,9%). Течение инфекции было хуже, чем в популяции: более, чем у 1/3 пациентов – 44 случая (68,7%) – отмечено течение средней и тяжелой степени; тяжелое течение констатировано у 19 пациентов (29,7%). Не оптимистичны и исходы инфекции – умерло 19 из 61 больного, смертность составила 31,1%.

Разными научными коллективами уже выстраиваются принципы стратегии ведения онкологического пациента с учетом агрессивности основного заболевания, этапа развития болезни, обеснованности проведения противоопухолевой терапии и других факторов. Они несовершенны, рекомендации носят временный характер, так как основаны на ограниченном и не всесторонне изученном материале (рис. 7, 8).



Терапия рака во время инфекции COVID19 В Италии: взгляд «молодых» онкологов

Практические советы о том, как проводить терапию рака во время COVID-19 пандемии			
Пациенты на активном лечении/нуждающиеся в активном лечении	Пациенты в наблюдении (в настоящее время нет активного лечения)	Прием пациентов и опекунов в больницу	Другие случаи регулярного взаимодействия face-to-face
<p>Индивидуальная оценка риска /выгоды от задержки противоопухолевого лечения</p> <ul style="list-style-type: none"> Начать/продолжить все адьюв/неадьюв терапии (и любую другую потенциально лечебную терапию), а также первая линия терапии метастатического рака Отложите всю терапию за пределы первой линии с ожидаемой умеренной эффективностью (если нет срочной необходимости), поддерживающую терапию и лечение пациентов с низкой опухолевой нагрузкой и медленной прогрессией Отложить визуализацию для оценки ответа на лечение (если нет срочной необходимости) Назначение препаратов per os или распределение лекарств на нескольких циклах лечения, если это возможно, на основе доступности поставок и характеристик пациентов Заменить запланированные посещения не связанные с назначением терапии на обсуждение по почте/звонок по телефону (если нет срочной необходимости) 	<ul style="list-style-type: none"> звонок врача для оценки клинического состояния, и разрешения визита в лабораторию и визуализации Разрешить визит в больницу при подозрении на прогрессию Нужен новый рецепт на лечение Сильное желание пациентов проводить регулярные осмотры в клинике 	<ul style="list-style-type: none"> Опекуны не допускаются в клиники за всеми амбулаторными пациентами пришедшими на запланированное лечение за исключением случаев документированной необходимости помощи Допускается максимум один опекун для каждого стационарного больного Быстрая сортировка по клиническому состоянию до госпитализации в больницу; доступ не разрешен в случае лихорадки и /или симптомов поражения дыхательных путей (такие пациенты идут на COVID19 койки) Хирургические маски и мытье рук с водно-спиртовым гелем предоставляется всем пациентам на входе в клинику Ограничение точек входа в больницу с разделением путей для пациентов и персонала 	<ul style="list-style-type: none"> Исключить все face-to-face встречи (конгрессы, семинары и лекции) Отмена любой групповой деятельности (например, групповая терапия, развлекательные мероприятия и т. д.)

<https://esmoopen.bmj.com/content/esmoopen/5/2/e000759.full.pdf>

Lambertini M et al. ESMO Open 2020;5:e000759. doi:10.1136/esmoopen-2020-000759

Рис. 7

Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing pre-treatment during a global pandemic

Timothy P. Hanna^{1,2}, Gerald A. Evans³ and Christopher M. Booth^{1,2,3}

Рак, COVID19
и принцип предосторожности:
расстановка приоритетов
лечения во время глобальной пандемии

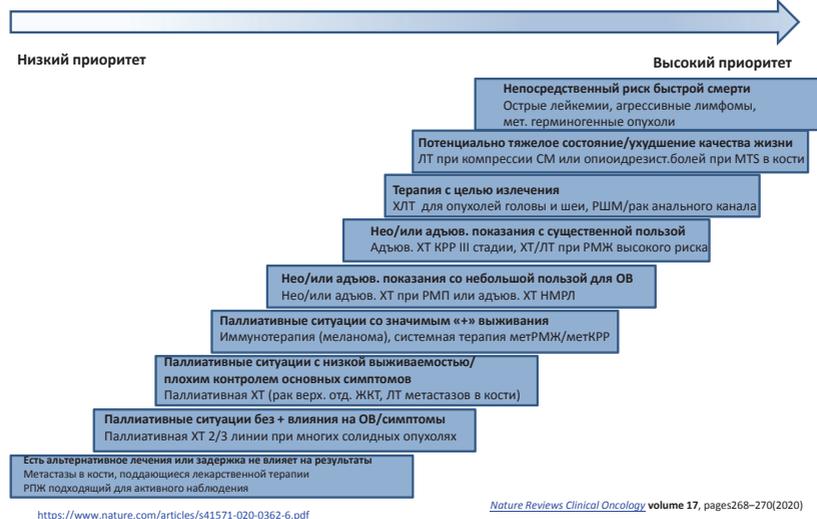


Рис. 8

Для предупреждения снижения качества оказания специализированной медицинской помощи в период пандемии в нашей стране гематологами Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург) было предложено и внедряется в практику медицинских учреждений ведомства МО РФ разделение пациентов по профилю «гематология» по степени срочности выполнения диагностических и лечебных мероприятий с учетом рекомендаций, приведенных в опубликованных учебных модулях.

(Учебный модуль Программы кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО МЗ РФ «Особенности ведения онкогематологических больных в условиях пандемии COVID-19» под ред. И.В. Поддубной/ <https://rusoncohem.ru/uchebnyj-modul-programma-onkogematologiya-i-covid/#> ; Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19: учебный модуль под ред. Д.А. Сычева и И.В. Поддубной, УМС 27.03.2020. – www.rmapo.ru / <https://rusoncohem.ru/covid-19>) (рис. 9).

Гематологическая помощь в условиях COVID-19

Группа	Критерии оценки	Тактика оказания помощи
Группа А	острые лейкозы; первичные и рецидивные агрессивные неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина и другие онкогематологические и неопухолевые заболевания крови – в случаях быстрого прогрессирования, значимой опухолевой интоксикации (В-симптомы) или пролиферации (поражение ≥ 3 зон, bulky), сдавления органов, клинически значимых изменений состава крови, вторичных поражений жизненно-важных систем, других жизнеугрожающих осложнений	показано специализированное дообследование и/или инициация специфической и сопроводительной терапии (см. разъяснения в тексте)
Группа Б	несоответствие критериям для групп А и В (см. разъяснения в тексте)	отсроченное оказание специализированной помощи в сроки до 4-6 недель или пересмотр подходов к терапии; требуется повторная критериев через 4-6 недель
Группа В	индолентные неходжкинские лимфомы и другие медленно прогрессирующие гемобластозы; достигнутая полная или частичная ремиссия при гемобластозах; наследственные и приобретенные анемии, другие цитопенические синдромы, нарушения гемостаза, субклинические или умеренно выраженные изменения системы крови и кроветворных органов при ранее диагностированном хроническом гематологическом заболевании или подозрении на него; умеренно выраженные вторичные изменения крови и кроветворных органов при других заболеваниях	отсроченное оказание помощи на срок более 4-6 недель или пересмотр подходов к терапии (см. разъяснения в тексте)

1. Поляков А.С., Носков Я.А., Тырленко В.В. Оказание специализированной медицинской помощи в Военно-медицинских организациях МО РФ в условиях пандемии COVID-19: раздел по профилю «гематология» (рабочие документы) www.rmapo.ru

Рис. 9

Пока клиницистам-онкогематологам не удастся получить ответы на многие практически важные вопросы ведения онкогематологических больных в условиях пандемии COVID-19. Но можно констатировать следующее: инфекция COVID-19 протекает гораздо тяжелее у онкогематологических больных; в 2-3 раза чаще встречается тяжелое течение; смертность у онкогематологических больных $>20\%$; пожилой возраст – негативный фактор; инфекции COVID-19 подвержены пациенты с любыми нозологиями, несколько чаще других при наличии ОЛЛ и НХЛ. Также потенциальными факторами риска развития тяжелой инфекции являются вторичный глубокий иммунодефицит, лимфопения ($<0,2 \times 10^9/\text{л}$), длительная нейтропения III-IV степени.

Но реалии сегодняшнего дня требуют от нас взвешенного притяжения решений в разных клинических ситуациях с учетом имеющегося опыта мирового профессионального сообщества.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЕДЕНИЮ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Бабичева Л.Г.

Клиницисты, занимающиеся ведением онкогематологических пациентов во время пандемии COVID-19, сталкиваются с различными проблемами, включая специфическое лечение онкологических больных, инфицированных COVID-19, а также преодоление трудностей, связанных с резко изменившимися условиями труда и ожидаемой нехваткой лекарственных средств, препаратов крови, оборудования для личной защиты и др.

В зависимости от масштабов и характера изменений в пределах конкретного региона необходимо определение приоритетов в отношении противоопухолевой терапии для обеспечения безопасного применения потенциально опасных и токсичных методов лечения. Примером таких измененных условий труда может быть то, что центры могут автоматически принимать всех пациентов с высокой температурой в зону, предназначенную для лечения пациентов с COVID-19. Однако, если онкологический больной, проходящий лечение амбулаторно, имеет фебрильную нейтропению и госпитализирован в специализированную зону COVID-19, он фактически оказывается в группе повышенного риска и не получает адекватную терапию в течение требуемого периода времени в этой ситуации. Представляется целесообразным рассмотреть возможность оказания медицинской помощи в специально выделенной области COVID-19 в период наиболее глубокой иммуносупрессии, вызванной противоопухолевым лечением. Некоторые виды терапии, приводящие к глубокой иммуносупрессии, могут быть пересмотрены с учетом того, что ведение осложнений может быть затруднено из-за чрезвычай-

ной ситуации. С другой стороны, жизненно важно максимально обеспечить адекватную противоопухолевую терапию, особенно у пациентов с агрессивным течением заболевания. Поэтому при осуществлении экстренных мер необходимо учитывать индивидуальную ситуацию для каждого онкологического пациента.

С учетом быстро меняющихся фактических данных и тяжелой общей ситуации, ведущие научные рабочие группы ассоциаций онкологов и гематологов (EHA, ASH, ESMO...) разработали ключевые рекомендации по ведению онкогематологических пациентов с COVID-19 или в группе риска в виде вопросов и ответов экспертов, осознавая, что окончательное решение о тактике ведения больного принимает лечащий врач с учетом индивидуальной клинической ситуации.

ESMO: Основные условия работы клиницистов в период пандемии должны включать:

- ✓ Тесное сотрудничество с местными органами здравоохранения для обеспечения высококачественных услуг онкологическим пациентам.
- ✓ Использование виртуальных технологий: консультации стабильных пациентов в veb-формате: Apple FaceTime, Facebook Messenger, Skype....
- ✓ Пересмотр схем лечения с целью сокращения числа посещений
- ✓ Предпочтение пероральным или подкожным путям введения препаратов
- ✓ Обсуждение коротких/ускоренных или гипофракционированных схем лучевой терапии с радиотерапевтами
- ✓ Обсуждение преимуществ и рисков поддерживающей терапии и вариантов «терапевтических каникул» во время пандемии
- ✓ Использование переливания компонентов крови только в случае острой необходимости

К группам высокого риска среди онкологических /онкогематологических пациентов относятся:

- ✓ Пациенты, получающие химиотерапию и/или лучевую терапию в течение последних 3 месяцев
- ✓ Пациенты после трансплантации костного мозга в течение последних 6 месяцев
- ✓ Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию
- ✓ Пациенты с некоторыми типами опухолей кроветворной ткани, даже если они не проходят лечение в данный момент (ОЛ, ХЛЛ, ММ)
- ✓ Пациенты с лейкопенией и/или низким уровнем иммуноглобулинов

Далее мы рассмотрим рекомендации ведущих экспертов по различным онкогематологическим нозологиям.

**ASH: COVID-19 и агрессивные НХЛ
(Версия 2.1; 4 мая 2020)**

Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter

Как Вы меняете свой подход к индукционной терапии?

Режим R-CHOP продолжает оставаться стандартом лечения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ). Схема R-DA-EPOCH показана только при double hit ДВККЛ и при первичной медиастинальной лимфоме (ПМВКЛ). В то же время DA-EPOCH-R характеризуется развитием глубокой нейтропении и/или тромбоцитопении, является более токсичным режимом и, в большинстве случаев, требует госпитализации. Центры, имеющие возможность проводить эту терапию в амбулаторных условиях, поощряют такой подход. Другие взвешивают преимущества и риски для каждого отдельного пациента.

Для некоторых пациентов с double hit ДВККЛ и ПМВКЛ режим R-СНОР (или R-СНОР-14) +/- консолидирующая лучевая терапия может стать альтернативой.

Для пожилых пациентов рекомендуется использовать R-mini-СНОР с поддержкой колониестимулирующими факторами.

Для тех, кто подвержен высокому риску поражения ЦНС, рекомендуется два введения высокодозного метотрексата, сроки проведения которых должны быть индивидуализированы. Оптимальное количество циклов неизвестно. В программу R-DA-EPOCH высокодозный метотрексат интегрируется нелегко, а именно метотрексат является в данном случае ведущим препаратом.

При ограниченных стадиях ДВККЛ рекомендуется 4 цикла R-СНОР вместо комбинированной химиолучевой терапии.

Подкожная форма ритуксимаба является предпочтительным вариантом введения, сокращающим время, проведенное в клинике.

Вы меняете терапию для пациентов, которые уже начали лечение?

Ни один из экспертов еще не изменил схему терапии для тех пациентов, которые уже находились на лечении.

Как Вы меняете тактику, чтобы свести к минимуму визиты? Используете ли пероральные препараты?

Телемедицина заменяет собой визиты, которые не связаны с лечением. Пероральные препараты (например леналидомид) используются некоторыми гематологами при рецидивирующих индолентных лимфомах.

Каковы Ваши рекомендации по лечению рецидивов и рефрактерных форм заболевания?

Большинство экспертов продолжают проводить химиотерапию второй линии и высокодозную химиотерапию с аутоТСК пациентам с рецидивирующим/рефрактерным течением агрессивных НХЛ.

Амбулаторные режимы предпочтительны, когда это возможно, и являются альтернативой для пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию. Леналидомид-содержащая терапия или полатузумаб ведотин (одобренный в 3-линии) с бендамустином являются опцией для некоторых пациентов.

Высокодозная химиотерапия с аутоТСК может быть отложена во многих случаях, при условии проведения еще одного цикла амбулаторной химиотерапии.

В то время как доступность койки интенсивной терапии в большинстве центров является проблемой в настоящее время или, как ожидается, будет в ближайшее время, программы CAR-T терапии в настоящее время откладывают и продлевают терапию спасения.

Каков Ваш подход к сопроводительной терапии?

Большинство экспертов регулярно используют колониестимулирующие факторы в текущих условиях. Существуют некоторые теоретические опасения, что филграстим может усугублять респираторные эффекты инфекции COVID-19, но пока еще нет противопоказаний для пациентов, у которых ожидается или развилась нейтропения.

ASH: COVID-19 и индолентные неходжкинские лимфомы (включая лимфому из клеток зоны мантии): Часто задаваемые вопросы

(Версия 2.1; 4 мая 2020)

Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter

При индолентных лимфомах (иНХЛ) и мантийноклеточной лимфоме (МКЛ) существует более гибкий подход с ключевым акцентом на безопасность в условиях пандемии COVID-19.

Вы меняете показания к терапии?

Учитывая пандемию COVID-19, порог для начала лечения должен быть высоким, а выжидательная тактика предпочтительной, когда это возможно. Лечение рекомендуется у пациентов с наличием клинических проявлений, и даже, если показания к терапии являются пограничными (например, если пациент соответствует критериям GELF, но бессимптомен), то отсрочка лечения и

тщательный мониторинг с повторной визуализацией может быть разумным подходом. Лечение бессимптомных больных монотерапией ритуксимабом не рекомендуется.

Вы меняете свой подход к индукционной терапии?

При показаниях к лечению следует применять монотерапию ритуксимабом, а не иммунохимиотерапию. Ибрутиниб продолжает назначаться при ХЛЛ/ЛМЛ и макроглобулинемии Вальденстрема и является вариантом терапии для рецидивов мантийноклеточной лимфомы (МКЛ) и лимфомы маргинальной зоны в США. Консолидация с использованием высокодозной химиотерапии и аутоТСК при МКЛ имеет неопределенное значение и в настоящее время не рекомендуется.

Вы меняете терапию для пациентов, которые уже начали лечение?

Для пациентов, которые уже достигли хорошего ответа на ритуксимаб-содержащую химиотерапию, может быть рассмотрено уменьшение количества циклов или переход к менее иммуносупрессивной терапии. Поддерживающая терапия ритуксимабом оспаривается, но продолжает назначаться некоторыми специалистами. Ряд гематологов прекращают поддерживающую терапию, в особенности у пожилых пациентов и у молодых пациентов с низким уровнем иммуноглобулинов.

Вы меняете терапию, с целью свести к минимуму визиты? Например, переход на пероральные или менее частые режимы?

Некоторые эксперты переключают пациентов на пероральные варианты – например, ибрутиниб при ЛМЛ/ХЛЛ, лимфоме маргинальной зоны или МКЛ, вместо внутривенной химиотерапии, стремясь снизить риск инфекции и ограничить число посещений клиники. Пациенты имеют право на получение перорального препарата на три месяца лечения; этот подход в сочетании с использованием услуг местных лабораторий и телемедицинских визитов может позволить пациентам оставаться дома. Пациенты, которые находятся на тактике «наблюдай и жди», также могут использовать телемедицинские консультации и услуги местных лабораторий.

Вы меняете свой подход к сопроводительной терапии?

Когда выбор терапии доступен, предпочтительны варианты, которые минимизируют визиты в клинику. Поддержка гКСФ рекомендована для пациентов, которые получают режим R-СНОР и может быть полезна отдельным пациентам, которые получают бендамустин. Пациенты с сопутствующими заболеваниями, недавними инфекциями и низким уровнем IgG, включая тех, кто получал ритуксимаб, могут получать ежемесячную заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами ВВИГ.

Меняете ли вы свои рекомендации по лечению рецидивирующих / рефрактерных форм иНХЛ?

Ведение рецидивов и рефрактерных форм иНХЛ должно основываться на симптомах и показаниях к лечению, как и для первичных пациентов. По возможности, специалисты рекомендуют отсрочку лечения. Когда выбор терапии доступен, предпочтительны варианты, которые минимизируют посещение клиники. Применение бендамустина, учитывая его иммуносупрессивные свойства, многими специалистами не поощряется. Пероральные средства, такие как ибрутиниб для МКЛ и ЛМЛ и режим леналидомид +ритуксимаб, являются вариантами, которые следует рассмотреть.

ЕНА-ASH: COVID-19 и ХЛЛ: Часто задаваемые вопросы

(Версия 1.3; 6 мая 2020)

Mazyar Shadman, John Byrd, Michael Hallek, Jennifer Brown, Peter Hillmen, Anthony Mato и Paolo Ghia.

Имеют ли пациенты с ХЛЛ более высокий риск развития тяжелого COVID-19, чем при других гематологических злокачественных новообразованиях или солидных опухолях?

В целом, пациенты с ХЛЛ имеют высокий риск развития инфекционных осложнений, главным образом бактериальных и

вирусных, в связи с лежащим в основе этого заболевания иммунодефицитом и неадекватным иммунным ответом на инфекции. Однако, в настоящее время, нет никаких доказательств, указывающих на непропорционально более высокую частоту тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ХЛЛ по сравнению с пациентами с другими злокачественными новообразованиями.

Меняете ли вы свой подход к началу терапии ХЛЛ во время пандемии?

Наша практика заключается в том, чтобы по возможности отложить начало лечения. Для пациентов, которым требуется незамедлительная терапия, мы предлагаем оптимальный вариант лечения, учитывая стадию болезни и специфические для пациента факторы. При наличии более чем одного варианта, предпочтение следует отдавать лечению, которое может быть проведено в амбулаторных условиях и требует меньшего числа посещений клиники и лабораторных исследований. Мы стараемся избегать лечение моноклональными антителами (ритуксимаб, обинутузумаб), особенно при назначении их в комбинации с другими таргетными агентами. Инициация терапии венетоклаксом требует многократных и длительных визитов в клинику с лабораторным тестированием и должна быть исключена, если это возможно.

Вы что-нибудь меняете для пациентов без COVID-19, которые уже находятся на терапии ХЛЛ?

При возможности, мы стараемся свести к минимуму количество посещений для тех, кто стабилен. При необходимости проведения каких то диагностических мероприятий рекомендуется использовать лаборатории ближе к дому и не пренебрегать услугами телемедицины.

Большинство пациентов продолжают терапию ХЛЛ, за исключением моноклональных анти-CD20 антител.

Должны ли пациенты с ХЛЛ продолжать получать заместительную терапию иммуноглобулинами?

Для пациентов без COVID-19, мы продолжаем заместительную терапию ВВИГ в популяции с глубокой гипогаммаглобулинемией и развитием тяжелых рецидивирующих инфекций, то есть

в случаях, когда потенциальные преимущества ВВИГ перевешивают риск инфицирования COVID-19 при посещении клиники. Даже у этих пациентов следует рассмотреть возможность менее частых инфузий (например, каждые 6-8 недель), с целевым уровнем IgG 400-500 мг/дл.

Для пациентов с ХЛЛ, у которых присутствуют симптомы легкого течения инфекции (отсутствие высокой температуры и отсутствие респираторных симптомов), какова Ваша стратегия тестирования SARS-CoV-2? Будет ли ваш подход отличаться для пациентов, которые звонят и сообщают о симптомах, по сравнению с теми, кто находится в клинике и у кого есть симптомы?

Тестирование на CoV-2 у больных ХЛЛ с симптоматикой слабой выраженности зависит от доступности тестирования и необходимости изолировать пациента COVID+ от других. В некоторых случаях, тестируют только тех, чьи симптомы требуют медицинского вмешательства, если пациент не находится в клинике. В первую очередь, это связано с ограниченной доступностью теста и риском распространения заболевания вследствие транспортировки пациента в клинику. В других случаях активно тестируют всех пациентов, несмотря на выраженность симптомов из-за риска наличия других возбудителей и необходимости изолировать пациента с респираторной вирусной инфекцией. Все пациенты с более тяжелым течением должны быть тестированы обязательно.

У пациента, получающего лечение по поводу ХЛЛ, при положительном результате на SARS-COV2, Вы меняете / модифицируете терапию? Будет ли ваш подход отличаться в зависимости от вида проводимой терапии (ВТКi, РIЗКi, venetoclax, моноклональные антитела, химиоиммунотерапия и т. д.) или тяжести течения вирусной инфекции?

Для амбулаторных пациентов с легкими симптомами мы не изменяем терапию. Решение о модификации лечения у пациентов с более тяжелым течением зависит от степени агрессивности ХЛЛ и наличием частых инфекций в анамнезе в сравнении с теоретическим риском тяжелых осложнений COVID-19.

В настоящее время нет достаточных причин, для того чтобы предположить различный подход при назначении таргетных препаратов для лечения ХЛЛ. Решения о проведении или продолжении лечения принимаются в индивидуальном порядке.

Существует условный консенсус для COVID+ пациентов:

Если пациент получает ингибитор BCR (ибрутиниб, акалабрутиниб, иделалисиб, дувелисиб), прекращение терапии может привести к прогрессированию ХЛЛ и высвобождению цитокинов, которые могут имитировать некоторые симптомы COVID-19. Как правило, возобновление терапии ингибитором BCR приводит к разрешению этих симптомов в течение относительно короткого периода времени.

ASH: COVID-19 и лимфома Ходжкина: Часто задаваемые вопросы

(Версия 2.2; 4 мая 2020)

Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Kara Kelly, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn and Jane Winter

В отношении лечения лимфомы Ходжкина был достигнут больший консенсус, чем в отношении других подтипов лимфом, вероятно, из-за характера лечения и относительно молодой демографической группы.

Была выражена всеобщая озабоченность по поводу того, что легочная токсичность блеомицина может быть особенно проблематичной во время пандемии. Т.о. стратегия снижения риска развития блеомицинового пульмонита должна быть приоритетной при всех стадиях заболевания и в разных возрастных группах.

Вы меняете свой подход к индукционной терапии?

В целом, подход к лечению лимфомы Ходжкина еще не оказал существенного влияния на развитие инфекции. Однако, в отдель-

ных случаях существует несколько альтернативных вариантов лечения с различными профилями токсичности или требованиями к посещению клиник.

Для ранних стадий, благоприятного прогноза:

Рекомендуется 2 цикла АВVD + лучевая терапия (СОД=20 гр).

Но такое лечение требуют многократных посещений клиники в период проведения лучевой терапии, в отличие от альтернативы – 4 курса АВVD с проведением промежуточной ПЭТ/КТ. Эксперты не изменили уже существующие варианты лечения, но уделяют больше внимания использованию гКСФ с профилактической целью, профилактических антибиотиков и телемедицинских консультаций в те дни, когда лечение не запланировано.

1-я линия, ранние стадии, неблагоприятный прогноз

– АВVD X 4 -6 циклов с выполнением промежуточной ПЭТ/КТ или АВVD X 4 цикла + лучевая терапия.

– В случае отрицательной промежуточной ПЭТ2 «-» может быть рекомендовано исключение блеомицина из схемы АВVD

– Применение КСФ и антибактериальная профилактика могут способствовать снижению частоты фебрильной нейтропении, инфекционных осложнений и необходимости визитов/госпитализаций.

1-я линия, распространенные стадии:

– рекомендовано назначение АВVD с отменой блеомицина при достижении ПЭТ-негативности после 2 цикла (ПЭТ2 «-»)

– избегать использования режима ВЕАСОРР

– может быть рекомендован режим Brentuximab vedotin (БВ) + AVD с поддержкой КСФ

Вы меняете терапию, чтобы свести к минимуму визиты? Например, переход на пероральные или менее частые режимы? Использование лучевой терапии?

К сожалению, интервалы лечения для всех стандартных схем одинаковы – каждые две недели, но по мере возможности телемедицина используется для пациентов, у которых не запланировано лечение. Лучевая терапия используется избирательно из-за необходимости большего количества посещений клиники,

в сравнении с альтернативной химиотерапией. Однако, в настоящее время рассматриваются новые рекомендации по изменению графика облучения и дозирования. Пероральные стратегии лечения лимфомы Ходжкина доступны только в плане паллиативной терапии.

Меняете ли вы свои рекомендации по лечению рецидивирующей / рефрактерной лимфомы Ходжкина?

Амбулаторные схемы второй линии, такие как режимы на основе гемцитабина, используются чаще, чем лечение, требующее госпитализации. Некоторые центры используют брентуксимаб ведотин или антитела-PD1 (вводимые раз в 4 нед. для уменьшения числа посещений), когда это возможно. Вместо высокодозной химиотерапии с аутоТСК рассматривают возможность консолидации ответов на терапию второй линии при помощи лучевой терапии, особенно при поздних рецидивах. Другие центры продолжают проводить аутоТСК, но нехватка препаратов крови, вероятно, сделает это сложной задачей. Аллогенная трансплантация стволовых клеток обычно не используется при лимфоме Ходжкина, и не будет рассматриваться в нынешней ситуации. Большинство центров приостанавливают включение пациентов в клинические исследования.

Вы меняете свой подход к сопроводительной терапии?

Большинство экспертов рекомендуют более активное использование G-CSF. При использовании режима ABVD использование филграстима в течении 3-5 дней устранят риск тяжелой нейтропении. Кроме того гематологи активнее назначают профилактические антибиотики для пациентов с нейтропенией или тех, у кого она ожидаема.

Каков подход для педиатрических пациентов?

В настоящее время педиатры не рекомендуют изменять стандартные режимы интенсивного лечения с адаптированной лучевой терапией. Альтернативой для пациентов с низким и промежуточным риском является режим ABVD с промежуточной ПЭТ/КТ, который требует меньшего количества посещений и связан с меньшей миелосупрессией и риском фебрильной нейтропении. Отказ от блеоми-

цина рекомендуется после второго цикла для тех, у кого негативны результаты промежуточной ПЭТ. Для пациентов низкого риска со смешанноклеточным вариантом ЛХ также могут быть рассмотрены 3 цикла ABVD с адаптированной лучевой терапией. Для пациентов высокого риска могут быть рассмотрены 6 циклов AAVD (согласно ECHELON-1) или ABVD (согласно подходу RATHL). Начало химиотерапии при ранних стадиях нодальной ЛХ (лимфоидное преобладание) может быть отложено в случае необходимости.

IMS, IMF, IMWG: Объединенные рекомендации по ведению пациентов с ММ в период пандемии COVID-19

- Для пациентов, кандидатов на трансплантацию стволовых клеток (ТГСК) необходимо отложить мобилизацию стволовых клеток, сбор и трансплантацию, при этом рекомендуется продлить индукцию.
- В первой линии терапии, перед ТГСК можно использовать бортезомиб-содержащие триплеты (VRD и VCD). Если бортезомиб может быть доставлен на дом, продолжить лечение бортезомибом, с рекомендованным еженедельным подкожным введением.
- Пероральный режим, включающий таблетированный ингибитор протеасомы, является предпочтительным, триплет с иксазомибом (Нинларо®) может быть рассмотрен, если препарат зарегистрирован.
- Продолжать поддерживающую терапию после ТГСК, если она проведена.
- **Для пожилых пациентов с впервые диагностированной ММ**
- рекомендуется назначать пероральную терапию (леналидомид+дексаметазон) с мониторингом переносимости и эффективности по телефону. Доза дексаметазона может быть снижена до 20 мг в неделю. Если у пациента хороший ответ на терапию леналидомид+дексаметазон,

следует отменить дексаметазон, оставив монотерапию леналидомидом.

- **Для пациентов с рецидивами ММ**
- перевести на однократное введение в неделю вместо 2-х кратного (например, карфилзомиб, бортезомиб)
- перевести на пероральные препараты, например, иксазомиб, если возможно
- перейти на режим введения даратумумаба однократно в месяц, как можно раньше
- Для пациентов, получающих моноклональные антитела, можно продлить длительность терапии (от 4 недель до 5 недель)
- **Для пациентов с тлеющей множественной миеломой** рекомендовано наблюдение вместо начала терапии множественной миеломы

ASH: COVID-19 и множественная миелома: Часто задаваемые вопросы (Версия 1.1; 11 мая 2020)

Vincent Rajkumar, Michele Cavo, Joseph Mikhail, Maria M Mateos, Graham Jackson, Philippe Moreau, Paul Richardson and Binod Dhakal

Вы меняете свой подход к инициальной терапии?

Пациенты с множественной миеломой с активным заболеванием нуждаются в лечении, несмотря на пандемию COVID-19; однако лечение может быть индивидуализировано. Мы рекомендуем начинать терапию триплетом: бортезомиб, леналидомид и дексаметазон (VRd), 6-8 циклов с последующей поддержкой леналидомидом. Пожилые пациенты с ММ могут начать с VRd или daratumumab-Rd (DRd) в зависимости от цитогенетического риска и других сопутствующих заболеваний, при необходимости может быть продолжена терапия Rd.

ВОЗЬМИТЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПОД СВОЙ КОНТРОЛЬ¹⁻³

Долгосрочная выживаемость для пациентов
с В-клеточными заболеваниями крови:⁴⁻⁷

ХЛЛ

Наблюдение до

7 лет

У пациентов с ХЛЛ⁴

Медиана ОВ не была достигнута при наблюдении до 7 лет ранее нелеченных и рефрактерных пациентов с ХЛЛ в исследованиях РСУС-1102/1103 (медиана наблюдения 67 мес.)⁴

МВ

Наблюдение до

5 лет

У пациентов с МВ⁵

5ти летняя ОВ составила 87%.
Медиана времени на терапии составила 47 мес.⁵

МКЛ

Наблюдение до

7,5 лет

У пациентов с МКЛ после первого рецидива⁷

Медиана ОВ составила 61,6 мес. (36.0-НО) у пациентов с 1 предшествующей линией терапии в обобщенном анализе (продленное наблюдение 41 мес.)⁷

Более **170 000** пациентов получили терапию препаратом **Имбрувика** по всему миру⁸

BR – бендамустин-ритуксимаб; ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз; МКЛ – мантийноклеточная лимфома; НО – не оценена; ОВ – общая выживаемость; Р/Р – рецидивирующий/рефрактерный; МВ – макроглобулинемия Вальденстрема.

Для получения информации о способе применения Имбрувики, дозах, нежелательных явлениях и противопоказаниях обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Перед назначением ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2
Тел./факс: (495) 755-83-57/58
www.jnj.ru

CP-138006



Краткая инструкция препарата ИМБРУВИКА. Регистрационный номер: ЛП-002811. Торговое название препарата: Имбрувика. МНН: ибрутиниб. Лекарственная форма: капсулы. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые препараты, ингибиторы протеинкиназы. Показания к применению: препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантиносколечной лимфомой; показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом; показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема; показан для лечения пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии. Противопоказания: известная гиперчувствительность (например, с анафилактическими и анафилактоидными реакциями) на ибрутиниб или вспомогательные компоненты, содержащиеся в лекарственной форме; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не подтверждены); тяжелые нарушения функции почек; тяжелые нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью); пациенты на диализе; совместное применение с мощными индукторами изофермента СУРЗА (например, с карбамазепином, рифампином, фенитоином и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)); совместное применение с варфарином, другими антагонистами витамина К, рыбьим жиром и препаратами витамина Е. С осторожностью: Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью у пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов (кроме варфарина и других антагонистов витамина К, совместный приём с которыми должен быть исключен) или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов. Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью в случае совместного применения с мощными и умеренными ингибиторами изофермента СУРЗА. Применение при беременности и лактации: Препарат Имбрувика не следует использовать во время беременности. Следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика. Способ применения и дозы: Внутрь. Препарат Имбрувика следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой. Запрещается открывать, разламывать или разжевывать капсулы. Препарат Имбрувика не допускается запивать грейпфрутовым соком. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантиносколечной лимфомой или пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия, составляет 560 мг (четыре капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (в качестве монотерапии или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом) и макроглобулинемии Вальденстрема (в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом) составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Побочное действие: наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами являются: диарея, нейтропения, кровотечения (например, кровотоки), скелето-мышечная боль, рвота, сыпь и лихорадка. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами степени 3 и 4 являются: нейтропения, пневмония, тромбоцитопения и фебрильная нейтропения. Предостережения: Специфичный антитод для препарата Имбрувика отсутствует. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принявших дозу выше рекомендуемой, а также проведение надлежащей поддерживающей терапии. Особые указания: Имеются сообщения о геморрагических осложнениях у пациентов, получающих препарат Имбрувика, с тромбоцитопенией и без нее. Терапию препаратом Имбрувика следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения. Необходимо рассмотреть проведение профилактики инфекций в соответствии со стандартами терапии у пациентов с повышенным риском возникновения оппортунистических инфекций. Необходимо проводить наблюдение на предмет появления у пациентов легочных симптомов, характерных для ИЗЛ. В случае персистирования симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии препаратом Имбрувика и следовать указаниями по коррекции его дозы. Фибрилляция и трепетание предсердий, а также случаи желудочковых тахикардий (некоторые из них являлись фатальными) отмечались у пациентов, принимающих препарат Имбрувика, в особенности у пациентов с острыми инфекциями, с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, с артериальной гипертензией и с сердечными аритмиями в анамнезе. В случае продолжающейся сердечной аритмии необходимо оценить соотношение польза/риск терапии препаратом Имбрувика, и при необходимости провести коррекцию дозы. При рассмотрении возможности назначения ибрутиниба пациентам с риском более выраженного укорочения интервала QTc необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния здоровья пациентов. Риск возникновения синдрома лизиса опухоли присутствует у пациентов, имевших большую опухолевую нагрузку до начала терапии. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и предпринимать соответствующие меры предосторожности. У пациентов, получающих терапию препаратом Имбрувика, отмечались нежелательные злокачественные новообразования кожи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения нежелательных злокачественных новообразований кожи. Влияние на вождение автомобилем и работу с механизмами: у пациентов, принимающих препарат Имбрувика, отмечались усталость, головокружение и астеня. Это должно приниматься во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами. Условия хранения: Хранить при температуре не выше +25 °С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Рецептурный статус: По рецепту.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имбрувика, ЛП-002811. Последнее обновление от 13.01.2020.
2. Burger JA, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2019 [Epub ahead of print].
3. Munir T, et al. Final analysis from RESONATE: up to 6 years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019;94(12):1353-1363.
4. Byrd JC, et al. Up to 7 years of follow-up of single-agent ibrutinib in the phase 1b/2 PCYC-1102 trial of first line and relapsed/refractory patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Poster presented at the 60th ASH Annual Meeting & Exposition; 1-4 December 2018; San Diego, CA, USA. #3133
5. Treon SP, et al. Ibrutinib monotherapy produces long-term disease control in previously treated Waldenström's macroglobulinemia: final report of the pivotal trial. Oral presentation at the 15th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML); 18-22 June 2019; Lugano Switzerland. #135.
6. Buske C, et al. Ibrutinib treatment in Waldenström's macroglobulinemia: follow-up efficacy and safety from the iNOVATE™ study. Oral presentation at the 60th ASH Annual Meeting and Exposition; 1-4 December 2018; San Diego, CA, USA.
7. Rule S, et al. Long-term outcomes with ibrutinib versus the prior regimen: a pooled analysis in relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (mcl) with up to 7.5 years of extended follow-up. Poster presented at the 61st ASH Annual Meeting & Exposition; 7-10 December 2019; Orange County Convention Center (OCCC), Orlando, FL, USA. #1538.
8. Janssen Data on File. Ibrutinib - global number of cumulative patients treated with Ibrutinib since launch. EMEA-SR-0731. October 2019.

Для получения информации о способе применения Имбрувика, дозах, нежелательных явлениях и противопоказаниях обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Перед назначением ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2
Тел./факс: (495) 755-83-57/58
www.jnj.ru

CP-138006

Вы меняете свои рекомендации по проведению поддерживающей терапии?

Поскольку риск рецидива множественной миеломы выше без лечения, мы не рекомендуем останавливать поддерживающую терапию. Расширенный доступ к леналидомиду может быть предоставлен пациентам на срок до 2 месяцев одновременно, с телемедицинскими консультациями и забором крови на дому по мере необходимости перед началом нового цикла. Для пациентов высокого риска на терапии VRd, мы рекомендуем продолжать лечение, но ее можно изменить на Rd при необходимости. Если пациент COVID+, то благоразумно прервать лечение до разрешения инфекции.

Вы меняете терапию, чтобы свести к минимуму визиты? Например, переход на пероральные и менее частые режимы? как часто вы вводите Зомету?

По возможности рекомендуется использовать еженедельные и пероральные схемы. Пациенты, получающие триплет могут перейти на пероральный дуплет во время пандемии COVID-19, особенно в случаях стабилизированного заболевания и со стандартными цитогенетическими рисками. Пациенты, получающие бисфосфонаты должны быть переведены на режим Зометы каждые 3 месяца или, при возможности, от них воздержаться. Для уменьшения числа посещений клиники следует использовать местные лаборатории, телемедицину и доставку препаратов курьером.

Проводите ли вы клинические испытания при рецидивах и / или рефрактерных формах ММ во время пандемии?

Большинство клинических исследований приостановлены во время пандемии COVID-19. Исключением будут некоторые клинические испытания, которые тестируют препараты, которые показали раннюю клиническую активность при ММ для пациентов без каких-либо других терапевтических альтернатив. Эти пациенты должны быть протестированы на наличие SARS-CoV-2 перед получением исследуемого препарата. В качестве альтернативы, пациенты с тяжелым течением заболевания, которые не могут быть включены в клинические испытания, могут быть рассмотрены для получения новых препаратов по программе раннего доступа.

Как вы поступаете с пациентами, которым показана трансплантация?

Для пациентов с ММ, кандидатов для трансплантации, рекомендуется отложить трансплантацию стволовых клеток (включая сбор и хранение) до тех пор, пока пандемия не прекратится. В таких случаях можно рассматривать непрерывную индукцию VRd, 6–8 циклов. Пациенты, которые уже находятся в процессе сбора стволовых клеток, могут продолжить сбор стволовых клеток, но сама трансплантация должна быть отложена.

ЕНА+ASH: COVID-19 и ХМЛ: Часто задаваемые вопросы

(Версия 1.1; 27 апреля 2020)

Michael Mauro, Brian Druker, Jerald Radich, Jorge Cortes, Tim H. Brümmendorf, Guiseppe Saglio, Timothy Hughes, Rudiger Helmann and Delphine Rea

Что делать с терапией впервые диагностированного ХМЛ?

У пациентов с впервые выявленным ХМЛ отсроченное начало терапии ТК1 не рекомендуется, так как:

– неконтролируемый лейкоцитоз может усилить повреждение легких в случае тяжелого течения COVID-19

– отсроченное лечение ТК1 может увеличить риск прогрессирования ХМЛ до продвинутых стадий.

Тем не менее, в течении первых 3 месяцев лечения ТК1 рекомендуется соблюдать крайнюю осторожность в отношении развития глубокой цитопении, что увеличивает риск развития тяжелых форм COVID-19. Систематическое тестирование на инфекцию во время диагностики и лечения ХМЛ при отсутствии симптомов может быть идеальным, но должно обсуждаться индивидуально, в зависимости от наличия тестов, политики центра/страны.

Что делать при начатом лечении ТКІ больных ХМЛ?

Профилактическое прерывание терапии ТКІ не рекомендуется, поскольку это может привести к потере ответа и рецидиву/прогрессированию ХМЛ. У пациентов с резистентностью или непереносимостью текущего ТКІ, не рекомендуется откладывать смену терапии, поскольку исход может быть поставлен под угрозу.

Что делать с пациентами в фазе акселерации и бластном кризе ХМЛ?

Пациенты с ХМЛ в фазе акселерации, хорошо отвечающие на терапию ТКІ, могут продолжать соответствующее лечение. При бластном кризе ХМЛ может быть использована комбинированная терапия на основе ТКІ, но для тех, кто имеет более высокий риск инфекции и осложнений SARS-CoV-2 (пожилой возраст и/или значимые сопутствующие заболевания), возможно, целесообразно использовать ТКІ в качестве одного агента. Более молодые пациенты могут быть подвержены интенсивной терапии на основе ТКІ, если условия позволяют обеспечить надлежащий мониторинг и сопроводительную терапию (переливание, лечение инфекционных осложнений и т.д.). Тщательная оценка риска / пользы важна для того, чтобы иметь возможность предложить наиболее адекватную терапию для каждого пациента в условиях пандемии, включая трансплантацию.

Что делать у больных ХМЛ в ремиссии?

Пациентам с ХМЛ, которые прекратили терапию ТКІ менее чем на 6-12 месяцев, и которые не имеют доступа к регулярному мониторингу BCR-ABL, рекомендуется срочно обсудить со своим онкологом/гематологом возможность возобновления лечения ТКІ или отсрочить прекращение ТКІ до конца эпидемии.

У пациентов, у которых развилась инфекция SARS-CoV-2, следует ли корректировать или прекращать терапию ХМЛ?

Пациенты с ХМЛ, находящиеся в свободной от лечения ремиссии (стабильный глубокий молекулярный ответ при отсутствии ТКІ), которые становятся инфицированными, должны лечиться так же, как и общая популяция. В настоящее время у нас

нет доказательств того, что пациенты в хронической фазе ХМЛ на терапии ТКІ подвержены более высокому риску заражения COVID-19 или имеют более тяжелое течение вирусной инфекции по сравнению с общей популяцией. При наличии нетяжелого течения подтвержденного COVID-19 или симптомов, характерных для нетяжелого течения, прерывание лечения ТКІ не требуется. В случае тяжелой коронавирусной инфекции прерывание ТКІ должно обсуждаться в индивидуальном порядке. Пациенты с сердечно-легочной токсичностью вследствие приема ТКІ, у которых развивается инфекция SARS-CoV-2, должны прекратить терапию до тех пор, пока не будут устранены как инфекция, так и побочные явления.

Существует ли какое-либо взаимодействие между лечением ХМЛ и терапией SARS-CoV-2?

В настоящее время не существует специфической терапии, одобренной для лечения инфекции SARS-CoV-2; изучается ряд вариантов, которые в идеале должны вводиться только в рамках клинических испытаний. Гидроксихлорохин подвергается печеночному метаболизму, но, по-видимому, не использует общие ферменты цитохрома P450, с помощью которых метаболизируются ТКІ. Интересно, что гидроксихлорохин недавно был оценен в комбинации с иматинибом, и продемонстрирована хорошая переносимость комбинации (Horne et al. Leucemia 2020). Гидроксихлорохин и Азитромицин могут вызывать удлинение интервала QT, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении с ТКІ (например, нилотинибом), при этом рекомендуется регулярный мониторинг ЭКГ и электролитного баланса (в частности, K⁺ и Mg⁺).

**ЕНА: COVID-19 и Миелопролиферативные новообразования: часто задаваемые вопросы
(Версия 3.0; 4 мая 2020)**

Ruben Mesa, Alberto Alvares-Larran, Valerio de Stefano, Cler Harrison, Jan-Jak Kilandjan, Alessandro Rambaldi, Ajalev Tefferi, Alessandro Vannukki, Srdan Ferstovsek, Ticiano Barbui

Являются ли пациенты миелопролиферативными заболеваниями группой высокого риска развития COVID-19?

На сегодняшний день недостаточно данных о повышенном риске инфицирования COVID-19. Считается, что пациенты с миелофиброзом, получающие jak ингибиторы, вероятно, имеют более высокий риск тяжелого течения COVID19.

Следует ли корректировать циторедуктивную терапию для снижения риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с установленным миелопролиферативным заболеванием?

Нет. В настоящее время у нас нет данных, свидетельствующих о том, что иммуносупрессивные препараты (гидроксимочевина, Ифн, анагрелид) повышают риск развития инфекции COVID-19 или ее тяжелого течения. Поэтому, мы не рекомендуем вносить какие-либо коррективы в эти методы лечения. Пациенты, которые находятся в стабильном состоянии, должны быть переведены на дистанционное обслуживание и местные лаборатории.

Должна ли быть скорректирована терапия JAK ингибиторами (руксолитиниб, др) для снижения риска развития COVID19?

Нет. Влияние ингибиторов JAK (JAKi) на развитие/ухудшение COVID19 неизвестно, и фактически JAKi были предложены в качестве возможной терапии цитокинового шторма у тяжелобольных пациентов с COVID-19. Резкое прекращение JAKi у успешно контролируемых пациентов с миелопролиферацией может привести к прогрессирующей спленомегалии или, редко, цитокиновому шторму, что потенциально может ухудшить клиническое течение

COVID-19. Таким образом, в настоящее время мы бы рекомендовали отложить терапию JAKi, если клиническая ситуация позволяет, до тех пор, пока пик пандемии не спадет. Для пациентов, которые получают лечение с положительным эффектом, мы продолжаем терапию JAKi. Если лечение JAKi с руксолитинибом необходимо приостановить, то пациенты, получающие дозу 5мг или больше дважды в день, должны снижать ее медленно.

У пациентов, у которых развилась инфекция COVID-19, следует ли корректировать или прекращать терапию миелопролиферативного заболевания?

Нет, за исключением тех случаев, когда существуют лекарственные взаимодействия. У пациентов, которые начинают принимать противовирусные препараты и находятся на руксолитинибе, может быть рассмотрена модификация дозы руксолитиниба (в частности, если пациент получает лопинавир/ритонавир [Kaletra®]), но резкого прекращения приема руксолитиниба следует избегать, в противном случае существует риск внезапного ухудшения состояния со стороны миелофиброза вследствие цитокиновой реакции, а также инфекции COVID-19. Циторедуктивная терапия (гидроксимочевина, анагрелид, интерферон) не нуждается в коррекции у пациентов с COVID-19.

Следует ли корректировать пероральную антикоагулянтную терапию у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, получающими антиретровирусную терапию?

Да. Если пациент с миелопролиферативным заболеванием уже получает антикоагулянтную терапию и у него диагностируется COVID-19, переключитесь на низкомолекулярный гепарин (LMWH). Пациенты, принимающие аспирин, должны продолжать лечение. Однако, добавление профилактических доз LMWH к текущему аспирину должно быть взвешено, из-за наличия факторов риска кровотечения, особенно учитывая, что у части пациентов с COVID-19 может развиться тяжелая тромбоцитопения. Для этих пациентов необходим тщательный контроль количества клеток крови и параметров свертывания.

ASH: COVID-19 и ОЛЛ: Часто задаваемые вопросы

(Версия 1.1; 5 мая 2020)

Wendy Stock, Anand Patel, Kristen O'Dwyer, Renato Bassan, Jianfeng Zhou, Xiao-jun Huang, Mark Litzow, Elias Jabbour, Dan DeAngelo, Selina Luger, Nicola Gokbuget, Richard Larson, Jacob Rowe

Меняете ли вы свой подход к начальной индукционной и интенсивной поддерживающей терапии?

Тестирование на COVID-19 рекомендуется перед началом интенсивной химиотерапии для всех, независимо от симптомов заболевания.

При Ph-негативном ОЛЛ, большинство центров продолжают стандартную лечебную индукционную терапию, потому что задержка связана с очень плохим прогнозом. До сих пор нет общего мнения по поводу терапии кортикостероидами. Большинство гематологов согласны с тем, что их использование должно быть сведено к минимуму, но они являются важной частью индукционного лечения ОЛЛ.

Если пациенты находятся в группе высокого риска развития осложнений, некоторые из них принимают даунорубин в уменьшенной дозе (50%) или используют уменьшенную дозу пегаспаргазы (например: 1000 МЕ/м²).

По окончании успешного индукционного курса необходимо рассмотреть возможность введения г-КСФ. Некоторые пациенты остаются госпитализированными до полного восстановления, если это возможно, если стационарная среда безопаснее, чем частые визиты в клинику.

Для Ph-позитивного ОЛЛ ТК1 с малыми дозами стероидов является предпочтительным воздействием в сравнении с агрессивной многокомпонентной индукционной химиотерапией, позволяющей избежать длительной госпитализации во время пандемии.

Интенсивная поддерживающая терапия имеет решающее значение для сохранения ремиссии, поэтому мы рекомендуем ее продолжить, с некоторыми изменениями. Цитарабин подкожно или внутривенно может вводиться в домашних условиях (например в 1-4, 8-11 дни). Существует много споров о ритуксимабе во время консолидации – некоторые считают, что его следует назначать с мониторингом уровня IgG. Следует рассмотреть применение г-КСФ в конце курса консолидации для минимизации периода нейтропении.

Для пациентов с высоким риском ОЛЛ необходимо индивидуальное принятие решений относительно трансплантации, балансируя между рисками осложнений от трансплантации, ОЛЛ и COVID-19.

Вы меняете свои рекомендации по проведению поддерживающей терапии?

Рассмотрите возможность сохранения более высокого числа нейтрофилов ($\sim 1.0 \times 10^9/\text{л}$) во время поддерживающей терапии. Некоторые предлагают уменьшение дозы глюкокортикоидов на 50% во время поддержки; в многих европейских странах, ни преднизолон/дексаметазон ни винкристин не включены в программы поддерживающей терапии. Если пациент становится COVID+, необходимо проводить поддерживающую терапию до тех пор, пока инфекция не разрешится. Минимизируйте визиты в клинику, отправляя пациентам препараты и наблюдая за ними с использованием телемедицины.

Как вы лечите пациентов с рецидивирующим / резистентным лейкозом?

Для В-ОЛЛ – старайтесь избегать использования инотузумаба или быстро переводить на амбулаторное лечение блинатумомабом, если это возможно.

Для Т-ОЛЛ – режимы на основе неларабина могут быть назначены как обычно.

Пациенты, достигшие ПР-2, должны быть рассмотрены в отношении проведения аллогенной трансплантации, несмотря на пандемию.



РАСШИРИТЬ ВОЗМОЖНОСТИ, УВЕЛИЧИВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

НИНЛАРО® (иксасомиб) – первый и единственный ингибитор протеасом для приема внутрь^{1,5}

Высокая эффективность во всех подгруппах пациентов⁴

- ВВП в группе иксасомиба на 35% выше, чем в группе плацебо
- Медиана выживаемости без прогрессии сопоставима в группах высокого (21,4 мес.) и стандартного (20,6 мес.) цитогенетического риска⁴

Благоприятный профиль безопасности у большинства пациентов^{3,4}

- Наиболее часто регистрируемые ($\geq 20\%$) нежелательными реакциями при использовании комбинации НИНЛАРО® + Rd были диарея, сыпь,[†] запор, нейтропения,[†] тромбоцитопения,[†] анемия, повышенная утомляемость, тошнота, периферические отеки, периферическая нейропатия,[§] боль в спине, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и бессонница⁴

Удобство перорального приема^{2,3}

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нинларо® (иксасомиб). Регистрационное удостоверение: ЛП-004500 от 19.10.2017. Изм. N1 от 25.06.2018. Торговое название препарата: Нинларо®, МНН: Иксасомиб. Лекарственная форма и дозировка: капсулы 2,3 мг, 3 мг и 4 мг. Показания к применению: Препарат Нинларо® показан в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с множественной миеломой, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии. Способ применения и дозы: Нинларо® предназначен для приема внутрь в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном. Нинларо® следует принимать один раз в неделю, в один и тот же день недели и приблизительно в одно и то же время, по крайней мере, за один час до или, по крайней мере, через два часа после приема пищи в течение первых трех недель четырехнедельного цикла. Капсулы проглатывают целиком, запивая водой. Капсулу не следует раздавливать, жевать или открывать. Рекомендуемые начальные дозы Нинларо® составляют 4 мг, принимаемые внутрь один раз в неделю в 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла лечения. Рекомендуемые начальные дозы леналидомидом составляют 25 мг, принимаемые внутрь ежедневно с 1 по 21 дни 28-дневного цикла лечения. Рекомендуемые начальные дозы дексаметазона составляют 40 мг, применяемые в 1, 8, 15 и 22 дни 28-дневного цикла лечения. Для получения дополнительной информации по леналидомиду и дексаметазону следует обратиться к инструкции по их медицинскому применению. Перед началом нового цикла терапии: абсолютное количество нейтрофилов должно быть, по крайней мере, 1000 /мм³, количество тромбоцитов должно быть, по крайней мере, 75000 /мм³. Нежелательная токсичность должна в целом восстановиться до исходного состояния пациента или до 1 степени или ниже, по усмотрению врача. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития непреходящей токсичности. Рекомендуемая начальная доза 3 мг у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени, тяжелыми нарушениями функции почек или заболеваниями почек терминальной стадии, требующими диализа. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по медицинскому применению. Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. Побочное действие (очень часто и часто): инфекция верхних дыхательных путей, опоясывающий герпес, тромбоцитопения, нейтропения, периферические нейропатии, диарея, запор, тошнота, рвота, сыпь, боль в спине, периферические отеки. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: тромбоцитопения, желудочно-кишечная токсичность, периферическая нейропатия, периферические отеки, кожные реакции, гепатотоксичность, эмбриотоксичность. Нинларо® является цитотоксическим препаратом. Следует соблюдать правила обращения и утилизации цитотоксических препаратов. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Rd – леналидомид и дексаметазон. ВВП – выживаемость без прогрессирования заболевания.

¹ Результаты III фазы исследования TOURMALINE-MM1, глобального рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования оценки преимуществ перорального приема 1 раз в неделю комбинации НИНЛАРО® + Rd vs плацебо + Rd у 722 пациентов с рецидивирующей/релизной множественной миеломой. Первичный и конечный статистический анализ ВВП показал результаты после 14,7 месяцев наблюдения. Дополнительный анализ безопасности и общей выживаемости показали результаты после 23 месяцев наблюдения.^{2,4}

^{2,3} По истечении медианы периода наблюдения 23 месяца.

⁴ Отражает множественные термины предпочтительного употребления словаря MedDRA.⁴

1. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Abstract 727 presented at: American Society of Hematology 57th Annual Meeting; December 5-9, 2015; Orlando, FL.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Нинларо®.

3. Data on file NIN-005, Takeda Pharmaceuticals; International Co.

4. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;374(7):621-634.

5. Первый по дату регистрации и единственный среди лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ. По данным ГРПС, апрель 2018 г.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.takeda.com.ru

Дата выпуска материала: октябрь 2019



ONCOLOGY



Клиническое исследование компании «НОВАРТИС» / РУКСОЛИТИНИБ для пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19, сопровождающейся синдромом цитокинового шторма

Доклинические и предварительные клинические данные и подтвержденные сведения о безопасности и эффективности препарата **РУКСОЛИТИНИБ** при лечении реакции «трансплантат против хозяина» и миелопролиферативных новообразований свидетельствуют о том, что прием противоопухолевого препарата **РУКСОЛИТИНИБ** может уменьшить число пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких ¹⁻⁴.

Май 2020 – старт III фазы клинического исследования и международной программы дорегистрационного применения и льготного получения препарата компании «НОВАРТИС»

для пациентов, которые не могут участвовать в глобальном исследовании, но нуждаются в получении руксолитиниба.

Для подачи заявок на участие в программе и получения дополнительной информации:

медицинский директор: **Островская Екатерина**

ekaterina.ostrovskaya@novartis.com

+7 917 595 70 84

www.novartis.ru

-
1. Лекарственный препарат руксолитиниб (торговое наименование Джакави) зарегистрирован на территории РФ (ЛП-003439)
 2. "NCI Dictionary of Cancer Terms: cytokine release syndrome." National Cancer Institute, www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cytokine-release-syndrome. Accessed 28 March, 2020.
 3. Mehta, Puja, et al. "COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression." *The Lancet*, vol. 395, no. 10229, 28 Mar. 2020, pp. 1033–1034., doi:10.1016/s0140-6736(20)30628-0.
 4. Shimabukuro-Vornhagen, Alexander, et al. "Cytokine Release Syndrome." *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, vol. 6, no. 56, 15 June 2018, doi:10.1186/s40425-018-0343-9.

Взаимодействуют ли какие-либо из препаратов лечения острых лейкозов с агентами против COVID-19?

Гидроксихлорохин не взаимодействует с метотрексатом или 6-Мп; будьте осторожны при использовании гидроксихлорохина с другими пролонгирующими QT агентами, такими как Левофлоксацин.

Калетра (лопинавир/ритонавир) может увеличивать концентрацию метотрексата, поэтому предлагается проводить активный мониторинг его концентрации. Возможно его взаимодействие с винкристином с увеличением концентрации в сыворотке, поэтому должно быть рассмотрено уменьшение дозы. Отсутствует взаимодействие с 6-Мп, даунорубицином или пегаспаргазой.

ASH: COVID-19 и острый миелоидный лейкоз: часто задаваемые вопросы (Версия 1.2; 11 мая 2020)

Martin Tallman, Christoph Rollig, Patrizia Zappasodi, Gary Schiller, Gabriel Mannis, Rebecca Olin, Selina Luger, Mary-Elizabeth Percival

Меняете ли Вы индукционную терапию?

Поскольку впервые диагностированный ОМЛ считается в большинстве случаев ургентной ситуацией, пациентам должна быть предложена интенсивная индукционная химиотерапия 7+3. Если рассматривать терапию более низкой интенсивности (например, гипометилирующие агенты + венетоклакс), то некоторые практикующие врачи считают ее предпочтительней режиму 7+3, для сведения к минимуму переливания препаратов крови и использования стационарных коек. При возможности индукционная терапия должна проводиться амбулаторно. Последующие визиты могут быть осуществлены с помощью видеоконференций. Профилактическая antimicrobial терапия для пациентов с длительной нейтропенией должна включать левофлоксацин, позаконазол и ацикловир.

Рассмотрите возможность тестирования всех пациентов на COVID-19 до начала индукции. Рассмотрите возможность отсрочки лечения, если это возможно, для пациентов, у которых положительный тест на COVID-19.

Меняете ли вы свои рекомендации в отношении консолидирующей терапии?

Консолидирующая / поддерживающая терапия высокими дозами цитарабина должна по-прежнему предлагаться пациентам в полной ремиссии, но следует рассмотреть возможность уменьшения числа циклов до 3 вместо 4 и/или снижения дозы цитарабина до 1,5 г/м² вместо 3 г/м². Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток ограничена во многих учреждениях; в настоящее время часто используется криоконсервация донорских клеток до начала кондиционирования, что может потребовать дополнительного цикла химиотерапии. Рассмотрите возможность тестирования COVID-19 до начала консолидации.

Как вы лечите пациентов с рецидивирующим / резистентным ОМЛ?

Многие клинические испытания прекратили включение пациентов, поэтому рекомендуются стандартные режимы. Рассматривается интенсивная терапия спасения, но ее потенциальная выгода должна быть взвешена в сравнении с трудностями для пациентов, учитывая длительное пребывание в стационаре и ограничение посещения родственниками, а также потенциальную нехватку компонентов крови в ближайшие недели. Для пациентов без значительной трансфузионной зависимости терапия может быть временно отложена. Некоторые центры продолжают уделять приоритетное внимание клиническим испытаниям для этой популяции пациентов.

Взаимодействуют ли какие-либо из препаратов для лечения ОМЛ с потенциальной терапией COVID-19?

Проведение химиотерапии перед лицом инфекции COVID-19 представляется очень высоким риском. Необходимо изучить лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием CYP3 или потенциальным удлинением интервала QT, особенно при использовании таких препаратов, как венетоклакс или гильтеритиниб.

Вносите ли вы какие-либо изменения в использование гКСФ или трансфузий для пациентов с ОМЛ?

Рассмотрите возможность ограничения показаний для переливания компонентов крови из-за текущей или прогнозируемой нехватки в банке. Для пациентов без симптоматической анемии или осложнений кровотечения рассмотрите возможность снижения порогового уровня гемоглобина до 7 г/дл и уровня тромбоцитов до 10 000/мкл.

гКСФ могут играть определенную роль в уменьшении продолжительности нейтропении и риска развития фебрильной нейтропении, требующей госпитализации.

Рассматривать антифибринолитики можно для пациентов, требующих частого переливания тромбоцитов и / или тромбоцитарно-трансфузионно-рефрактерных больных.

Следует ли по-другому относиться к острому промиелоцитарному лейкозу в эпоху COVID-19?

Пациенты с ОПЛ низкого риска должны лечиться АТРА и АТО в соответствии со стандартом. Пациенты с высоким риском ОПЛ должны получать циторедукцию в дополнение к АТРА и АТО в соответствии со стандартом. Пациенты с высоким риском развития АТРА-синдрома также могут получать профилактический дексаметазон.

ASH: COVID-19 и Миелодиспластический синдром: часто задаваемые вопросы

(Версия 3.0; 12 мая 2020)

Mikkael A. Sekeres, David P. Steensma, Amy DeZern, Gail Roboz, Guillermo Garcia-Manero, and Rami Komrokji

Являются ли пациенты с Миелодиспластическим синдромом (МДС) или связанными с ним состояниями более восприимчивыми к COVID-19 или тяжелому течению?

Пока нет данных, указывающих на то, что пациенты с МДС более восприимчивы к инфицированию COVID-19, чем пациен-

ты с полностью функциональным костным мозгом. Нейтропения и функциональные дефекты нейтрофилов, повышают риск бактериальных и грибковых инфекций в гораздо большей степени, чем риск развития вирусных инфекций.

Тем не менее, предварительные исследования, как представляется, указывают на высокий процент госпитализированных пациентов с диагнозом рак, а пациенты с МДС, которые недавно подверглись аллогенной трансплантации кроветворных клеток, имеют заметно больший риск вирусных инфекций, и этот риск, вероятно, распространится на коронавирусную инфекцию. Таким образом, разумно предположить, что пациенты с МДС, особенно те, у кого выражена лимфопения, или кто перенес трансплантацию в течение последнего года, находятся под угрозой и имеют более высокую вероятность госпитализации и интенсивной терапии. Нейтропения может также увеличить риск вторичной бактериальной инфекции после вирусной инфекции.

Следует ли изменить подход к терапии у пациентов с МДС и сопутствующими заболеваниями?

Пациентам с МДС высокого риска (оценка IPSS-R $>3,5$) по-прежнему следует начинать терапию гипометилирующим агентом без задержки и без корректировки дозы. Те, кто уже находится на такой терапии с адекватной переносимостью и клиническим ответом, должны продолжать, учитывая риск рецидива, если терапия гипометилирующими агентами будет прекращена. Неясно, влияют ли гипометилирующие агенты на клиническое течение инфекции COVID-19; гипометилирующие агенты действительно изменяют клеточный ответ интерферона 1 типа, который гипотетически может изменять репликацию или клеточный ответ на вирусы, но нет никаких доказательств клинической значимости этого наблюдения.

Для пациентов с МДС низкого риска (оценка IPSS-R) лечение, которое может поставить под угрозу иммунную систему, может быть отложено. Терапия, которая приводит к увеличению контакта с окружающей средой (например, с частыми лабораторными исследованиями для мониторинга или посещениями клиники для инъекций), может быть отложена. Методы лечения, снижающие потреб-

ность в трансфузии (такие как стимуляторы эритропоэза), могут привести к снижению числа посещений медицинских учреждений и, потенциально, вирусному воздействию, поэтому их необходимо рассматривать.

Для некоторых пациентов, у которых гипометилирующие агенты неэффективны, клинические испытания могут представлять собой единственный вариант лечения. Такая тактика должна по-прежнему использоваться в индивидуальном порядке.

Аллогенная трансплантация все еще может быть осуществима, но имеет ряд трудностей с доступностью донорских клеток от неродственных доноров. Некоторым учреждениям может потребоваться отсрочить аллогенную трансплантацию из-за отсутствия свободных больничных коек, особенно в отделениях интенсивной терапии, что может повысить риск прогрессирования заболевания.

Следует ли изменять показания к переливанию крови у пациентов с МДС и сопутствующими заболеваниями?

Учитывая развивающуюся нехватку препаратов крови, целесообразно попытаться увеличить интервалы между трансфузиями и изменить показание к переливанию эритроцитов до уровня гемоглобина – 7 г/дл или ниже при МДС. Это может потребоваться и для симптоматических пациентов или тех, кто имеет тяжелые сердечно-легочные сопутствующие заболевания. Тромбоциты должны переливаться при уровне $10 \times 10^9/\text{л}$ или ниже, или при геморрагическом синдроме. В настоящее время нет доказательств того, что COVID-19 может передаваться через препараты крови.

Следует ли изменять частоту посещений пациентов с МДС и сопутствующими заболеваниями?

Признавая, что пациенты с МДС и связанными с ними состояниями имеют несостоятельный костный мозг и требуют частых переливаний, при возможности, следует сократить или исключить личные визиты и лабораторные проверки. Для тех, кто получает активную терапию, возможно, не удастся изменить частоту посещений, поскольку регулярный мониторинг показателей крови по-прежнему необходим с медицинской точки зрения. У этих па-

циентов лабораторные визиты должны продолжаться, но обследования могут быть сведены к минимуму или устранены в индивидуальном порядке.

Следует ли изменить тактику ведения пациента с фебрильной нейтропенией во время пандемии?

Пациенты с МДС и фебрильной нейтропенией остаются в группе повышенного риска развития опасных для жизни инфекций. Тестирование COVID-19 должно проводиться в соответствии с рекомендациями, и является целесообразным при наличии лихорадки даже без респираторных симптомов. Ацетаминофен может быть предпочтительнее ибупрофена для снижения температуры у пациентов с МДС, особенно у пациентов с тромбоцитопенией или пациентов, у которых могут быть функциональные дефекты тромбоцитов.

Следует ли пациентам с МДС (например, тем, у кого Del (5q) назначать леналидомид?

На момент подготовки этих рекомендаций не было зарегистрировано дефицита медикаментов для пациентов с МДС и связанными с ними состояниями. Леналидомид в настоящее время можно получить на 56 дней вместо предыдущего 28-дневного лимита, но пациенты должны продолжать ежемесячно проходить обследования.

1. <https://ehaweb.org/covid-19/covid-19-recommendations/recommendations-for-specific-hematologic-malignancies/>
2. <https://www.hematology.org/covid-19>

Сложно расстаться со старым
проверенным средством?

Мы это сделали!

ИСПЫТАЙТЕ ЛУЧШЕЕ

ПЕРЕХОДИТЕ НА ГАЗИВУ



ГАЗИВА® – единственное антитело, превосходящее по эффективности ритуксимаб в терапии хронического лимфолейкоза и фолликулярной лимфомы^{1,2}

G
ГАЗИВА®
обинтузумаб



Регистрационный номер: ЛП-002867. **Торговое наименование:** Газива®. **Международное непатентованное наименование:** Обинутузумаб. **Лекарственная форма:** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению.** **Хронический лимфолейкоз.** В комбинации с хлорамбуцилом у пациентов с ранее нелеченым хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и с сопутствующими заболеваниями, при которых невозможно проведение терапии на основе флуорабина в полной дозе. **Фолликулярная лимфома.** В комбинации с химиотерапией и последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива® у пациентов с ранее нелеченой фолликулярной лимфомой (ФЛ). В комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива® у пациентов с фолликулярной лимфомой, не ответивших на лечение ритуксимабом или на лечение по содержащей ритуксимаб схеме, или у которых развилось прогрессирование заболевания во время или после такого лечения. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к обинутузумабу и к другим компонентам препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Активный гепатит В и/или другие инфекции в активной фазе. Нарушения функции почек тяжелой степени при хроническом лимфолейкозе (КК <30 мл/мин) и при фолликулярной лимфоме (КК <40 мл/мин) (эффективность и безопасность применения не установлены). Нарушения функции печени (эффективность и безопасность применения не установлены). Вакцинация живыми вирусными вакцинами. **С осторожностью.** Нарушения функции печени. Хронические и рецидивирующие инфекции в анамнезе. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** **Беременность и период грудного вскармливания.** Необходимо рассмотреть отсрочку проведения вакцинации живыми вакцинами у младенцев, чьи матери получали препарат Газива® во время беременности, до тех пор, пока число В-клеток у них не восстановится до нормы. Обинутузумаб проникает в молоко животных. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и, как минимум, в течение 18 месяцев после введения последней дозы препарата Газива®. **Контрацепция.** Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Газива® и в течение 18 месяцев после окончания терапии. **Способ применения и дозы.** Инфузии препарата Газива® следует проводить под тщательным наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт лечения анафилактики, при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи. **Препарат Газива® вводят только внутривенно (в/в) капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя! Побочное действие.** Профиль безопасности препарата Газива® основан на данных клинического изучения препарата у пациентов с различными гематологическими заболеваниями (включая ХЛЛ и индолентную ХЛЛ; всего около 4900 пациентов). Преимущественно препарат применялся в комбинации с режимами химиотерапии (СНОР, СУР, хлорамбуцил или бендамустин). В перечне ниже представлены нежелательные реакции, связанные с применением препарата Газива® в комбинации с различными режимами химиотерапии и по различным показаниям. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) и нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$). НР отнесены к той или иной категории на основании наиболее высокой частоты, которая наблюдалась в любом из основных клинических исследований препарата Газива®. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. **Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:** очень часто – инфузионные реакции! *Определяется как любое связанное с терапией нежелательное явление, возникшее во время или в течение 24 часов после инфузии. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – лейкопения, болезненные лимфоузлы. **Инфекционные и паразитарные заболевания:** очень часто – инфекции верхних дыхательных путей, синусит, опоясывающий лишай (*Herpes Zoster*), пневмония, инфекции мочевыводящих путей; часто – ринит, назофарингит, фарингит, герпес слизистой оболочки полости рта, грипп, легочная инфекция. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** очень часто – повышение температуры тела, астения; часто – боль в груди. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** очень часто – кашель; часто – боль в ротоглотке, заложенность носа, ринорея. **Нарушения обмена веществ и питания:** часто – гипокальциемия, синдром лизиса опухоли, гиперурикемия. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** очень часто – артралгия, боль в спине; часто – боли в конечностях, боли в костях, скелетно-мышечные боли в грудной клетке. **Нарушения психики:** очень часто – бессонница; часто – тревожность, депрессия. **Нарушения со стороны мочевыделительной системы:** часто – диурезия, недержание мочи. **Нарушения со стороны сосудов:** часто – повышение артериального давления. **Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:** часто – снижение числа нейтрофилов, увеличение массы тела, снижение числа лейкоцитов. **Нарушения со стороны сердца:** часто – сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий. **Нарушения со стороны органа зрения:** часто – гиперемия глаз. **Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):** часто – плоскоклеточная карцинома кожи. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – запор, диарея; часто – диспепсия, колит, геморрой. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** очень часто – алопеция, зуд; часто – ночная потливость, экзема. **Нарушения со стороны нервной системы:** очень часто – головная боль. **Поддерживающая терапия у пациентов с индолентной ХЛЛ.** У пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ИНХЛ во время поддерживающей монотерапии препаратом Газива®, проводимой после индукционной терапии препаратом Газива® в комбинации с бендамустином, самыми частыми нежелательными реакциями были кашель (14.7%), инфекции верхних дыхательных путей (11.9%), нейтропения (10.5%), синусит (9.8%), диарея (8.4%), инфузионные реакции (8.4%), тошнота (7.7%), утомляемость (7.7%), бронхит (7.0%), артралгия (7.0%), инфекция мочевыводящих путей (6.3%) и инфекция мочевыводящих путей (6.3%) и повышение температуры тела (5.6%). Самыми частыми нежелательными реакциями 3–5 степени тяжести были нейтропения (9.8%) и анемия, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, сепсис, инфекция верхних дыхательных путей и инфекция мочевыводящих путей (все с частотой 1.4%). **Изменения лабораторных показателей.** Транзиторное повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы) в сыворотке крови наблюдалось вскоре после первой инфузии препарата Газива®. **Особые указания.** В медицинской документации пациента следует указывать торговое название препарата (Газива®) и номер серии. Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Газива®. Терапию препаратом Газива® следует полностью прекратить в случае развития: жизнеугрожающих острых респираторных симптомов; ИП 4 степени (угрожающих жизни); повторной (продолжающейся/рецидивирующей) ИП 3 степени. Пациенты с сопутствующими заболеваниями сердца или легких должны находиться под тщательным наблюдением во время инфузии и после нее. Во время инфузии препарата Газива® возможно понижение артериального давления. В связи с этим следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными препаратами в течение 12 часов перед каждой инфузией, на протяжении каждой инфузии и в продолжение 1 часа после введения препарата. Необходимо оценить пользу и возможный риск остановки приема антигипертензивных препаратов у пациентов с высоким риском развития гипертонического криза. **Форма выпуска и упаковка.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг/40 мл. По 1000 мг/40 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укуренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Срок годности.** 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия хранения.** Хранить по рецепту. В диапазоне Регистрационного удостоверения: Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzachstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland. **Производитель:** Рош Диагностикс ГмбХ, Германия. Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany. OAO «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28. **Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:** 107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42, тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99 или через форму обратной связи на сайте: www.roche.ru. В случае производства и упаковки на OAO «Фармстандарт-УфаВИТА» претензии потребителей направлять по адресу: 450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28, тел./факс (347) 272 92 85, www.pharmstd.ru

На правах рекламы.

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение 1, этаж 1, комната 42
МОК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Трофимова О.П.

Пандемия COVID-19 создала беспрецедентную проблему для систем здравоохранения во всём мире (1,2). По первым проанализированным международным данным показано, что онкологические пациенты имеют в два раза выше риск заражения COVID-19 по сравнению с общей популяцией, а также имеют повышенный риск тяжелого течения заболевания (примерно 39% пациентов). Многие национальные профессиональные сообщества, которые уже столкнулись с данной проблемой, опубликовали рекомендации по оказанию онкологической помощи в условиях эпидемии. Лучевая терапия (ЛТ) необходима во многих клинических ситуациях у больных злокачественными опухолями и должна быть проведена при наличии показаний даже в эти трудные времена. По мере эскалации глобальной пандемии COVID-19 в радиотерапевтических отделениях онкологических клиник необходимо разработать алгоритм действий для продолжения лечения больных, нуждающихся в лучевой терапии. Непредвиденные изменения в работе радиотерапевтических отделений – уменьшение времени работы отделений в связи с проведением регулярной санитарной дезинфицирующей обработки, ограничения в ресурсах оборудования, в числе сотрудников – могут привести к уменьшению количества пациентов, получающих лучевое лечение.

Методические рекомендации Международной группы радиационной онкологии лимфом (ILROG - International Lymphoma Radiation Oncology Group) являются стандартом по современной ЛТ в лечении лимфопролиферативных заболеваний (3-13). 21 апреля 2020 г. целевая группа ILROG выпустила «Emergency Guidelines for Radiation Therapy of Hematological Malignancies During the

COVID-19 Pandemic» – «Чрезвычайное руководство по лучевой терапии гематологических злокачественных новообразований во время пандемии COVID-19». Авторами данного руководства являются признанные лидеры радиационной онкологии лимфом – Joachim Yahalom, Umberto Ricardi, N. George Mikhaeel, Lena Specht из клиник США, Италии, Великобритании, Дании.

В данном руководстве опубликованы альтернативные схемы лучевой терапии, при этом акцент сделан на клинической эффективности предлагаемых режимов (с увеличением дозы облучения за фракцию при одновременном снижении числа дней лечения) и безопасности их применения. В руководстве также рассматриваются варианты возможного отказа от проведения лучевой терапии или её отсрочки у больных с лимфопролиферативными заболеваниями.

Целевая группа ILROG подчёркивает, что во время чрезвычайных ситуаций существует 3 потенциальных стратегии в планировании лучевой терапии больным: отмена ЛТ, перенос сроков начала ЛТ и сокращение длительности ЛТ. Длительное лучевое лечение в течение нескольких недель повышает риск инфицирования пациента COVID-19, что может привести к перерыву в лечении и негативно сказаться на его результатах. При планировании лучевой терапии следует отдавать предпочтение протоколам с гипофракционированием, если данная методика не ухудшает результаты лечения.

Во время пандемии целесообразно использовать простые методики лучевого лечения для сокращения сроков предлучевой подготовки и самого курса лечения больных.

Существуют также клинические ситуации, когда ЛТ может быть использована в качестве переходной меры, приводящей к быстрому и эффективному контролю опухоли, задерживает необходимость инициирования системной терапии. Клиницисты должны тщательно оценивать факторы заболевания (показания к лучевой терапии, ожидаемая польза и естественный анамнез заболевания) и индивидуальный риск развития инфекции (возраст, сопутствующие заболевания и ожидаемая летальность), чтобы принять реше-

ние о наиболее подходящем действии у больных с гематологическими злокачественными новообразованиями.

По мнению экспертов **можно отказаться от проведения лучевой терапии** в ситуациях, когда риск тяжелых прогнозируемых осложнений при возможном инфицировании COVID-19 перевешивает пользу от ЛТ (возраст больных ≥ 60 лет и / или наличие серьезных сопутствующих заболеваний). Это возможно в следующих ситуациях (14,15):

- Лучевая терапия с паллиативной целью может быть рекомендована только в том случае, если ранее у больного были использованы другие методы контроля симптомов заболевания.
- Локализованные лимфомы низкой степени злокачественности после их полного удаления (например, фолликулярная лимфома, лимфома маргинальной зоны, кожная В-клеточная лимфома) (13)
- Лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием после полного удаления (16)
- Лучевая терапия с консолидирующей целью у больных с ДВККЛ или с агрессивной неходжкинской лимфомой после завершения полного курса полихимиотерапии (ПХТ) с достижением полной ремиссии. Но необходимо помнить о том, что не всегда стоит стремиться к увеличению числа курсов ПХТ для достижения полной ремиссии опухоли, т.к. это может привести к длительной иммуносупрессии, что является не лучшим исходом во время пандемии.
- Важно обсуждение тактики лечения каждого отдельного пациента на междисциплинарном консилиуме.

Отложить начало лучевой терапии возможно в тех случаях, когда результаты лечения не ухудшатся или ухудшатся незначительно при ожидании ЛТ. Это возможно в следующих ситуациях:

- Бессимптомные локализованные индолентные лимфомы

- Локализованная форма лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием
- Паллиативное лечение индолентных лимфом у стабильных пациентов
- У пациентов с выявленной COVID-19 лучевая терапия откладывается до излечения инфекции (особого рассмотрения требуют случаи с прогрессированием опухоли в течение этого времени).

Укорочение курса лучевой терапии за счёт использования схем гипофракционирования возможно в ситуациях, когда ЛТ не может быть отменена или отложена. При применении гипофракционирования необходимо тщательно взвесить риски развития поздних лучевых повреждений. В руководстве ILROG при рекомендациях альтернативных схем лечения были использованы клинический опыт и радиобиологические основы. Чувствительность к фракционированию гематологических злокачественных новообразований в клинической практике изучена недостаточно. Лабораторные данные свидетельствуют о том, что биологический эффект лучевой терапии на клетки лимфомы измеряется как эквивалентная доза во фракциях 2 Гр (EQD2) расчёт следует вести, используя $\alpha/\beta = 10$ Гр (17, 18). Для расчёта рисков ранней и поздней токсичности для нормальных тканей используется значение коэффициента $\alpha/\beta = 3$ Гр.

Современные технологии 3D конформной лучевой терапии позволяют создать большой градиент дозы между мишенью (опухолью) и окружающими нормальными тканями. К тому же риски развития лучевых повреждений не велики в связи с низкими дозами ЛТ, применяемыми при лечении больных с онкогематологическими заболеваниями.

Авторы руководства подчёркивают, что гипофракционирование ЛТ в онкогематологии пока не проверено в крупных проспективных рандомизированных исследованиях, следовательно, предлагаемые схемы лечения рекомендованы для применения только в чрезвычайной ситуации пандемии COVID-19. Для больных с су-

щественной лучевой нагрузкой на сердце или легкие должно быть использовано стандартное фракционирование 2 Гр.

В таблице 1 приведены рекомендации по возможным гипофракционированным схемам лечения, которые могут быть использованы во время пандемии COVID-19. Другие схемы фракционирования также могут применены при условии, что EQD2 эквивалентен лечебным стандартным дозам лечения

	Стандартная ЛТ		Альтернативные схемы ЛТ во время пандемии COVID-19				Биологически эквивалентные дозы	
	Очаговая доза	Число фракций	Комментарии	Общая доза	Доза за фракцию	Число фракций	$\alpha/\beta = 3$ Гр	$\alpha/\beta = 10$ Гр
ЛХ благоприятный прогноз, с ответом на химиотерапию	20 Гр	10		18Гр	3Гр	6	22Гр	20Гр
ЛХ лимфоидное преобладание (только ЛТ) ЛХ неблагоприятный прогноз, с ответом на химиотерапию	30,6 Гр	17		27Гр	3Гр	9	32Гр	29Гр
ЛХ химиорезистентная	40 Гр	20		36-39Гр	3Гр	12-13	43-47Гр	39-42Гр
НХЛ агрессивные	30 Гр	15	Нет значительн. дозовой нагрузки на сердце/ лёгкие /критич. органы	25Гр	5Гр	5	40Гр	32Гр
			Есть дозовая нагрузка на сердце/ лёгкие/крит. орг.	27Гр	3Гр	9	32Гр	29Гр
НХЛ агрессивные, химиорезистентные НХЛ агрессивные (только ЛТ)	40-50Гр	20-25	Нет значительн. дозовой нагрузки на сердце /лёгкие /критич. органы	30Гр	5гр	6	48Гр	38Гр
			Есть дозовая нагрузка на сердце/ лёгкие/крит. орг.	36-39Гр	3Гр	12-13	43-47Гр	39-42Гр

	Стандартная ЛТ		Альтернативные схемы ЛТ во время пандемии COVID-19				Биологически эквивалентные дозы	
	Очаговая доза	Число фракций	Комментарии	Общая доза	Доза за фракцию	Число фракций	$\alpha/\beta = 3$ Гр	$\alpha/\beta = 10$ Гр
Индолентная лимфома (локализованные)	24 Гр	12	Начать с 4Гр 1 фр., оценка эффекта через 2-3 мес.	4Гр	4Гр	1	6Гр	5Гр
НК/Т-клеточная лимфома	45Гр	25	У больных с эфф режимами ПХТ	36Гр	4Гр	9	50Гр	42Гр
Кожная Т-клеточная лимфома	10-12Гр	6-10	2-3 курса раз в неделю	8-12Гр	4Гр	2-3	11-17Гр	9-14Гр
Солитарная плазмочитома	40-45Гр	20-25	Не позвоночник/не голова и шея Позвоночник / голова и шея	30Гр 36Гр	5Гр 3Гр	6 12	48Гр 43Гр	38Гр 39Гр

ЛХ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома

С паллиативной обезболивающей целью у больных с множественной миеломой без компрессии спинного мозга рекомендовано применять 1 фракцию 8Гр, с компрессией – 20Гр за 5 фракций.

При использовании 5 Гр за фракцию до 25-30 Гр или 4 Гр за фракцию до 36 Гр рекомендуется поддерживать Dmax до < 25 Гр для сетчатки, зрительных нервов, хиазмы, ствола головного мозга, плечевого сплетения, спинного мозга ; V25< 5сс для желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника; средняя доза при облучении печени < 20 Гр; и средняя доза < 6 Гр для почек (для обеих, но оптимально, если одна почка может быть сохранена). Если эти ограничения дозы не могут быть выполнены, рекомендуется использовать режим 3 Гр за фракцию до 30 Гр при полной ремиссии, 33 Гр – при частичной и 36 Гр – при химиорезистентности. У пациентов, которые не проходят курс химиотерапии или проходят лечение по неоптимальным схемам, требуется более высокая эффективная доза, в таких случаях следует рассмотреть возможность использования стандартного фракционирования.

Список источников:

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *AMA* 2020;

2. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21: 335-337.

3. Constine LS, Yahalom J, Ng AK, Hodgson DC, Wirth A, Milgrom SA, Mikhaeel NG, Eich HT, Illidge T, Ricardi U, Dieckmann K, Moskowitz CH, Advani R, Mauch PM, Specht L, Hoppe RT. The Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100: 1100-1118.

4. Dabaja, B. S., Hoppe, B. S., Plastaras, J. P., Newhauser, W., Rosolova, K., Flampouri, S., Mohan, R., Mikhaeel, N. G., Kirova, Y., Specht L, and Yahalom, J., Proton therapy for the management of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas involving the mediastinum: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Blood* (in press) 2018;

5. Dabaja BS, Specht L, Yahalom J. Lymphoblastic Lymphoma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 508-514.

6. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, Dabaja B, Dharmarajan K, Ng A, Ricardi U, Wirth A. Modern radiation therapy for nodal nonHodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 49-58.

7. Ng AK, Yahalom J, Goda JS, Constine LS, Pinnix CC, Kelsey CR, Hoppe B, Oguchi M, Suh CO, Wirth A, Qi S, Davies A, Moskowitz CH, Laskar S, Li Y, Mauch PM, Specht L, Illidge T. Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100: 652-669.

8. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, Girinsky T, Hoppe RT, Mauch P, Mikhaeel NG, Ng A. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 854-862.

9. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, Kelsey CR, Kirova YM, Parikh RR, Ng AK, Ricardi U, Suh CO, Mauch PM, Specht L, Yahalom J. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101: 794-808.
10. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, Wirth A. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 11-31.
11. Bakst RL, Dabaja BS, Specht LK, Yahalom J. Use of Radiation in Extramedullary Leukemia/Chloroma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 314-319.
12. Pinnix CC, Yahalom J, Specht L, Dabaja BS. Radiation in Central Nervous System Leukemia: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 53-58.
13. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT, on behalf of ILROG. Modern radiotherapy for primary cutaneous lymphomas – field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 32-9.
14. NCCN Guidelines Version 1.2020. B-Cell Lymphoma, www.NCCN.org
15. NCCN Guidelines Verion 1.2020. Primary Cutaneous Lymphoma. www.NCCN.org
16. Appel BE, Chen L, Buxton AB, Hutchison RE, Hodgson DC, Ehrlich PF, Constine LS, Schwartz CL. Minimal Treatment of Low-Risk, Pediatric Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2372-9.
17. Aldridge DR, Radford IR. Explaining differences in sensitivity to killing by ionizing radiation between human lymphoid cell lines. *Cancer Res* 1998; 58: 2817-2824.
18. Bentzen SM, Dorr W, Gahbauer R, Howell RW, Joiner MC, Jones B, Jones DT, van der Kogel AJ, Wambersie A, Whitmore G. Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology--terminology, quantities and units. *Radiother Oncol* 2012; 105: 266-268.

АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ НЕЙТРОПЕНИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Поляков А.С.

Нейтропения и ассоциированные с ней инфекционные осложнения являются наиболее частыми осложнениями противоопухолевой терапии. Фебрильная нейтропения (ФН) – это лихорадка (однократный подъём температуры $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ или $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ более часа, подразумевается измерение температуры в полости рта) и нейтропения (абсолютное число нейтрофилов $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ – нейтропения 4 степени или $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$ – нейтропения 3 степени с прогнозируемым развитием нейтропении 4 степени в течение следующих 48 часов). ФН статистически занимает 20-30% от всех осложнений химиотерапии. При нейтропении 4-й степени общий риск инфекционных осложнений превышает 50%.

Термин ФН применяется в качестве этапного диагноза, необходимого для принятия неотложных лечебных мероприятий, но не исключающего реализацию всех доступных диагностических алгоритмов для выявления локализованных или системных бактериальных, вирусных инфекций или инвазивных микозов. Однако, в новых реалиях функционирования служб специализированной и онкологической и гематологической помощи, привычные диагностические и лечебные алгоритмы подлежат кардинальному пересмотру.

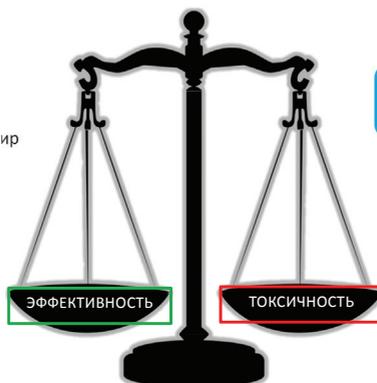
В условиях пандемии инфекции, вызванной новым коронавирусом, в каждом случае, по эпидемическим показаниям, диагностический поиск и выбор терапевтической тактики начинается с решения вопроса об исключении или установлении факта заражения SARS-CoV-2.

С момента появления эффективных противоопухолевых препаратов, подходы к терапии новообразований основаны на компромиссе между эффективностью и токсичностью лечения (рис. 1).

Модифицируемые факторы риска ФН



- противоопухолевая активность ХТ
- избирательность/таргетирование ХТ
- индивидуализация и персонафикация ХТ
- и т.д. ...



<https://i.pinimg.com/originals/4f/73/d8/4f73d8df15a2f9250035bb10681485a8.png>

- миелотоксичность и вторичная к ХТ иммуносупрессия
- болезнь-специфичная иммуносупрессия
- возраст
- коморбидность
- индивидуальные особенности распределения и метаболизма
- эпидобстановка

1. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia...: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2014 Jun;90(3):190-9.
2. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org
3. Myeloid Grown Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020 /http://www.nccn.org

Рис. 1. Модифицируемые факторы риска ФН у онкогематологических больных.

При сохранении эффективности терапии при онкогематологических заболеваниях к потенциально модифицируемым факторам риска можно отнести только 2 направления профилактики инфекционных осложнений:

- 1) эпидемиологическое – максимальное ограждение пациента от риска заражения госпитальной флорой;
- 2) патогенетическое – снижение выраженности и длительности миелотоксических эффектов терапии.

Оба эти направления в период пандемии SARS-CoV-2 приобретают новое значение.

Наиболее эффективным направлением профилактики инфекционных осложнений онкогематологических заболеваний и проводимой специфической терапии является воздействие на главный патогенетический механизм иммунодефицитного состояния, т.е. предупреждение или уменьшение длительности нейтропении.

Без снижения эффективности специфической терапии, эти цели могут достигаться только применением фармакологических средств для стимуляции лейкопоза – Г-КСФ (реже ГМ-КСФ). Дополнительной целью применения Г-КСФ является возможность повышения эффективности терапии за счет увеличения дозоинтенсивности или «дозоуплотненности» (сокращение межкурсовых периодов).

Несмотря на выраженную акцентуацию противоэпидемических мероприятий на профилактике распространения новой вирусной моноинфекции (SARS-CoV-2), нельзя забывать и о стандартных подходах по предупреждению других бактериальных, вирусных инфекций и микозов. Как и раньше, наиболее эффективным подходом к профилактике инфицирования иммунокомпрометированных пациентов сложной госпитальной флорой является максимальное ограничение кратности и длительности нахождения в стационаре. Достижению этих целей также может способствовать модификация подходов к применению средств патогенетической профилактики нейтропении:

1) расширение показаний к применению Г-КСФ (всем пациентам высокого риска ФН, всем пациентам промежуточного риска ФН вне зависимости от наличия дополнительных факторов, всем пациентам низкого риска ФН при наличии дополнительных факторов);

2) выбор препаратов в пользу современных пегилированных форм рекомбинантного Г-КСФ с пролонгированным действием и однократным режимом введения (эмпэгфилграстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим);

3) обучение пациентов самостоятельному введению препаратов Г-КСФ (в том числе с учетом преимуществ готовых к применению современных форм).

Пегилирование многих фармакологических молекул позволяет добиться целого ряда фармакокинетических и фармакодинамических преимуществ: улучшение переносимости и продолжительности эффекта за счет более плавного достижения терапевтической концентрации, и замедления выведения, снижение иммуногенности

сложных молекул. Уникальной особенностью пегилированных форм Г-КСФ является зависимость от лейкоцитов клиренс препарата – механизм, позволяющий избежать развития нежелательной во многих клинических ситуациях гиперстимуляции гранулоцитопоза.

Таким образом, применение пегилированных форм Г-КСФ (эмпэгфилграстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим) в период пандемии SARS-CoV-2 более предпочтительно по следующим причинам:

1) возможность снижения количества обращений за медицинской помощью (однократное введение, не требует лабораторного контроля для дозирования);

2) упрощенное обучение пациентов самостоятельному введению препарата (форма выпуска – шприц, не требует разведения, стандартное дозирование);

3) снижение риска гиперлейкоцитоза (при манифестации COVID-19 гиперлейкоцитоз рассматривается как возможная причина более тяжелых респираторных и других органных повреждений).

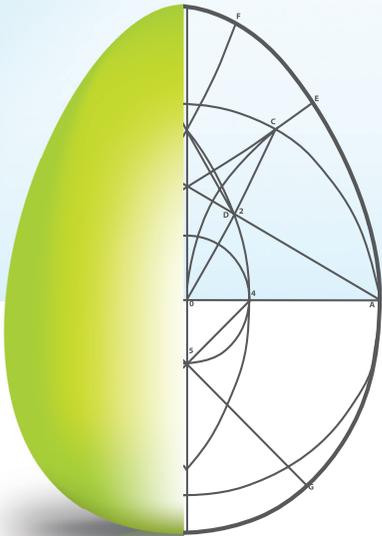
В 2-центровом исследовании эффективности и безопасности применения первого российского оригинального Г-КСФ эм-пэгфилграстима в сравнении с филграстимом у онкогематологических пациентов (ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ и КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул) при сравнимом профиле безопасности показано преимущество эмпэгфилграстима в снижении частоты (на 18,3%, $p < 0,01$) и длительности (на 2,3 сут, $p < 0,05$) нейтропении 4 степени.

В настоящее время в рутинной практике рекомендованы риск-адаптированные подходы к применению Г-КСФ. Основным критерием прогнозирования развития и тяжести нейтропении и фебрильной нейтропении является оценка обобщенных данных о миелотоксичности применяемых препаратов и схем химиотерапии согласно международным рекомендациям, согласительным документам и специальной фармакологической информации. По этому критерию риск ФН может быть оценен как высокий ($>20\%$), промежуточный (10-20%) или низкий.



привиджен

- Первый и единственный ВВИГ*, стабилизированный пролином^{1,2}
- Готовый к применению 10% раствор ВВИГ¹
- Хорошо переносится даже при высокой скорости инфузии^{1,2}
- Сохраняет стабильность при комнатной температуре в течение 3 лет¹
- Показан к применению у взрослых и детей с 0 лет¹



Совершенство в простоте

ВВИГ – иммуноглобулин для внутривенного введения

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН

Группировочное наименование: иммуноглобулин человека нормальный. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий. **Состав.** Действующее вещество: белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 98%, 100 мг/мл. **Вспомогательные вещества:** L-пролин, вода для инъекций. Привиджен не содержит консервантов. Привиджен не содержит в качестве стабилизатора углеводов (например, сахарозы, мальтозы). **Показания.** Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков (0–18 лет) при: 1) первичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: врожденные агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта-Олдрича; 2) вторичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: множественная миелома со вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями, хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями, гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека при наличии рецидивирующих инфекций,

симптоматическая гипогаммаглобулинемия, вторичная по отношению к основному заболеванию или лечению. Иммуномодулирующая терапия у взрослых, детей и подростков (0–18 лет) при: 1) идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у пациентов при высоком риске кровотечений или перед хирургическими вмешательствами с целью коррекции количества тромбоцитов; 2) синдроме Гиена-Барре; 3) болезни Кавасаки; 4) хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатиях. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Повышенная чувствительность к гомологичным иммуноглобулинам, особенно в очень редких случаях дефицита иммуноглобулина A (IgA), когда у пациента присутствуют антитела к IgA. **Форма выпуска.** 25 мл (2,5 г), 50 мл (5 г), 100 мл (10 г). **Условия хранения.** При температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН¹ ПЕРЕД ЕЕ НАЗНАЧЕНИЕМ.

* По данным анализа инструкций по медицинскому применению препаратов ВВИГ официального сайта МЗ РФ – www.grls.rosminzdrav.ru на 19.08.2019.

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Привиджен. Регистрационный номер ЛП-002452. 2. Stein MR, Nelson RP, Church J et al. Safety and Efficacy of Privigen, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2009; 29: 137–144.

Финлиал ООО «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмбХ»
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 39, стр. 80
Эл. почта: inforussia@cs Behring.com
Тел.: +7 (495) 788-52-89

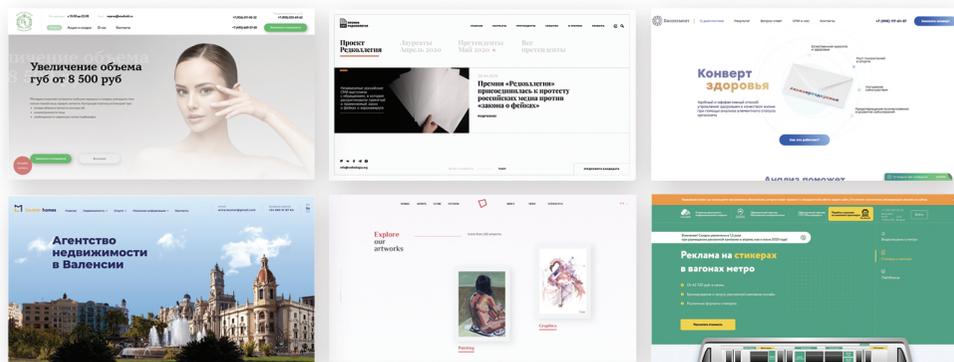


привиджен

Иммуноглобулин человека нормальный,
раствор для инфузий, 10% (100 мг/мл)
Простая терапия ВВИГ

Создаем сайты, порталы и веб-сервисы, которыми удобно пользоваться

Продуманный дизайн, удобная навигация
и современные технологии



Поможем вашему бизнесу найти общий язык с клиентами

Молодым компаниям – быстро запустить проект и влюбить клиента в ваш бренд

Опытным игрокам – привлечь новую аудиторию, выйти на новый уровень и увеличить продажи

Делаем так, чтобы первое знакомство с брендом запомнилось, а дальнейшее взаимодействие было простым и полезным/понятным.

Многолетний опыт внедряем на новых проектах – это позволяет снизить их стоимость, минимизировать риски и быстро выпустить отличный современный сайт.

Связаться:
hello@insaim.ru / +7 (906) 783-69-44

Офис:
Москва, Проспект Мира, 102 с31

Как уже было указано выше, в период пандемии SARS-CoV-2 рекомендовано расширение показаний к профилактическому применению Г-КСФ (всем пациентам высокого риска ФН, всем пациентам промежуточного риска ФН вне зависимости от наличия дополнительных факторов, всем пациентам низкого риска ФН при наличии дополнительных факторов).

Определение дополнительных факторов риска, независимых от варианта химиотерапии, прежде всего базируется на принципах оценки прежде всего коморбидности, степени контроля за опухолью, общесоматического статуса и нуждаемости в стационарной помощи (Рис. 2).

ФН, стратификация риска по статусу опухоли и пациента



Talcott's classification (2007) - febrile neutropaenia risk index ^{1,2,3}

Group	Characteristics
Group I	На момент развития лихорадки пациент находится в стационаре
Group II	Пациент с сопутствующей патологией, требующий госпитализации
Group III	Амбулаторный пациент без сопутствующей патологии, но с неконтролируемым новообразованием
Group IV	Пациент без сопутствующей патологии и с контролируемым новообразованием

Принципы оценки:

- контроль за ЗНО
- факт нахождения в стационаре
- нуждаемость в госпитализации
- коморбидность

↑ РИСК

Group IV – низкий риск ФН ^{1,2,3}

1. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. Arch Intern Med 1988; 148:2561-2568.
 2. Paccanani M. Risk Assessment in Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia: A Review of Methods and of Risk-adapted Empiric Treatments. Hosp. Chronicles 2007. 2(2):66-73.
 3. Taplitz R. et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update / J Clin Onc 36 - 201

Рис. 2. Стратификация риска ФН по шкале Talcott (2007).

В рекомендованную MASCC шкалу риска ФН входит оценка выраженности симптомов болезни, состояния гемодинамики, наличие бронхообструктивной патологии, обезвоживания, микотического анамнеза, нуждаемости в госпитализации при лихорадке, возраста (Рис. 3).

ФН, стратификация риска по коморбидности



MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) (2000)
- febrile neutropaenia risk index¹

Characteristics	Score
Отсутствие или незначительные симптомы заболевания	5
Умеренные симптомы заболевания	3
Тяжелые симптомы заболевания	0
Отсутствие гипотензии (САД > 90 mmHg)	5
Отсутствие хронической обструктивной патологии легких	4
ЗНО / лимфома без предшествующей грибковой инфекции	4
Нет обезвоживания	3
Сохранение амбулаторного статуса пациента при лихорадке	3
Возраст <60 лет	2

АМБУЛАТОРНО?

≥21 баллов – низкий риск
ФН (менее 5%)^{2,3}

<15 баллов – высокий
риск ФН (более 40%)^{2,3}

- максимальная оценка – 26 баллов (баллы при изменении тяжести симптомов – не суммируются)
- прогностическая ценность 91%, специфичность 68%, чувствительность 71%²

РИСК

1. Ann Oncol September 1, 2016 vol. 27 no. suppl 5 v111-v118 - // © 2000 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved //

2. Klastersky J and Paesmans M. The MASCC risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer 2013;May;21(5):1487-95.

3. Taplitz R, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update // J Clin Onc 36 - 2018

Рис. 3. Стратификация риска ФН по шкале MASCC (2000).

Согласно шкале CISNE наибольшее прогностическое значение имеют: общесоматический статус, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, наличие мукозита, снижения абсолютного числа моноцитов или стресс-индуцированной гипергликемии (Рис. 4).

Нельзя забывать, что факт наличия инфекционных осложнений в анамнезе является показанием к обязательному использованию Г-КСФ в дальнейшем, а при необходимости и к снижению интенсивности последующей терапии.

Ограниченные до настоящего времени данные о патогенетических особенностях развития COVID-19, становятся основой опасений, связанных с возможностью применения Г-КСФ у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов.

Высказываются опасения, что применение Г-КСФ может способствовать развитию более выраженных цитокиновых реакций и нарастанию тяжести респираторных поражений и собственно болезни.

ФН, стратификация риска по коморбидности



CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) (2018)
 - чувствительность 77,7% (vs.34,8–MASCC), специфичность 78,4 (vs.86,9)¹

Explanatory Variable	No. of Points*
Общесоматический статус (ECOG-WHO) ≥ 2	2
Хронические обструктивные заболевания легких	1
Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы	1
Мукозит Grade ≥ 2 (критерии NCIST)	1
Моноциты $< 0,2 \times 10^9 / \text{л}$	1
Стресс-индуцированная гипергликемия	2

*По сумме баллов: 0 – низкий риск
 1-2 – промежуточный
 ≥ 3 - высокий

АМБУЛАТОРНО?

0 баллов – низкий

1-2 баллов –
 промежуточный

Дополнительно: ¹

- 24-часовая доступность стационара
- ф/хинолон-резистентность?
- Грам (-) ?
- риск MRSA, VRE, Stenotrophomonas m. ?

РИСК ↑



<https://www.asco.org/>

1. Taplitz R. et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update / J Clin Oncol 36 - 2018

Рис. 4. Стратификация риска ФН по шкале CISNE (2018).

Ситуация с этими опасениями напоминает давно обсуждаемую проблему потенциальной лейкозогенности Г-КСФ. Принятие рассуждений о возможности «стимуляции» развития вторичных миелоидных новообразований после применения Г-КСФ базируется на утверждении о более частой их встречаемости среди пациентов, получающих любую ХТ, а также о факте применения Г-КСФ при проведении ХТ. Т.е. проблема может быть обусловлена и т.н. статистическими ошибками отбора или ложных корреляций. Анализ же больших массивов данных убедительно показывает отсутствие отдельного влияния факта применения Г-КСФ на возникновение любых вторичных опухолей.

К настоящему времени известно, что наиболее характерным для течения COVID-19 гематологическими синдромами являются лимфопения и тромбоцитопения, степень которых имеет вероятное прогностическое значение. Выявляемый у некоторых пациентов нейтрофильный лейкоцитоз, как правило расценивается не как

специфический симптом вирусного поражения, а как маркер присоединения бактериальной флоры.

Таким образом, по известным на настоящий момент сведениям, повышение числа нейтрофилов при COVID-19 является скорее маркером присоединения вторичной бактериальной флоры, чем лежащего в основе патогенеза тяжелого и осложненного течения этой инфекции гипериммунного ответа.

У большинства пациентов с манифестными формами COVID-19 удалось выявить значимое повышение в сыворотке крови большинства провоспалительных и регуляторных цитокинов, а также маркеров антиинфекционного ответа (Рис. 5).

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления



Обнаруженные цитокиновые реакции при COVID-19

- IL-1B	
- IL-1RA	
- IL-7	
- IL-8	
- IL-9	
- IL-10	
- fibroblast growth factor (FGF)	
- granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)	Наиболее выражены у тяжелых пациентов: 3
- IFN γ	- IL-2
- granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)	- IL-7
- interferon- γ -inducible protein (IP10)	- IL-10
- monocyte chemoattractant protein (MCP1)	- G-CSF ?
- macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIP1A)	- IP10
- platelet derived growth factor(PDGF)	- MCP1
- tumor necrosis factor (TNF α)	- MIP1A
- vascular endothelial growth factor (VEGF) ^{1,2}	- TNF α

1. C. Huang, et al., Clinical features of patients ..., Lancet 395 (2020) 497–506.

2. P. Conti, et al. J. Biol. Regul. Homeost. Agents 34 (2020), <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>.

3. Zhang W et al. Clinical Immunology 214 (2020) 108393

Рис. 5. Цитокиновый профиль пациентов с COVID-19.

Наиболее значимым у пациентов с тяжелым течением болезни оказалось повышение секреции интерлейкинов: 2, 7, 10, гранулоцитарного клонистимулирующего фактора, фактора индукции интерферона гамма, моноцитарного и макрофагальных воспалительных факторов, фактора некроза опухоли альфа.

В связи с потенциальным терапевтическим интересом отдельно изучали уровни ИЛ-6, однако в ряде исследований не было показано влияния степени повышения на тяжесть течения болезни. Повышение уровня СОЭ, С-реактивного белка, ИЛ 6, 1, 8, 2R и ФНО-альфа коррелировали с такими клиническими проявлениями как РДС и пневмоническое повреждение легких, гиперкоагуляционные осложнения, патология плода. Несмотря на абсолютную лимфопению, удалось обнаружить высокоспецифичные маркеры активации клеточных реакций, такие как повышение экспрессии HLA-DR, перфорина и гранзима на Т-клетках.

До появления сведений о характере течения COVID-19, катастрофический «цитокиновый шторм» считался одним из характерных проявлений тяжелого иммуновоспалительного процесса – т.н. гемофагоцитарного синдрома (ГФС). В настоящее время ведутся дискуссии в отношении применимости разработанных для ГФС понятий и терапевтических подходов в борьбе с тяжелым течением COVID-19.

Г-КСФ, ограничения и осложнения на фоне SARS-CoV-2



16+ АРГУМЕНТЫ
И ФАКТЫ AIF.RU
*<https://aif.ru>

Причины настороженности по поводу «цитокиногенности» Г-КСФ

«АРГУМЕНТЫ»:

- применение Г-КСФ у зараженных SAR-CoV-2 в случае манифестации COVID-19 **потенциально («теоретически»)** может способствовать усилению цитокиновых реакций и/или опосредованно через повышения количества нейтрофилов – более тяжелым респираторным повреждениям^{1,2,3}

«ФАКТЫ»:

- применение Г-КСФ снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 (снижение количества обращений и времени нахождения в лечебном учреждении)
- применение Г-КСФ способствует снижению риска вторичных бактериальных инфекций на фоне COVID-19 (один из основных вариантов развития COVID-19 – ассоциированной пневмонии)
- нейтрофилез у больных COVID-19 ассоциирован с присоединением вторичной бактериальной инфекции (является сильным фактором неблагоприятного прогноза)
- причинно-следственная связь выраженности гипериммунных реакций и обнаружения факта увеличения уровня эндогенного Г-КСФ не установлен

1. NCCN Guidelines Version 2.2020 Myeloid Growth Factors. Short-Term Rec. with COVID-19 (SARS-CoV-2).

2. ESMO Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic

3. P. Mehta, D. McAuley, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16

Рис. 6. Анализ потенциального риска применения Г-КСФ при COVID-19.

Таким образом, к настоящему моменту убедительных сведений об опасности Г-КСФ для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 не получено (Рисунок 6). По совокупности вводных данных можно утверждать, что ожидаемые положительные эффекты от назначения этой группы препаратов в текущих условиях превышают потенциальные риски.

Заключение.

Нейтропения и ассоциированные с ней инфекционные осложнения – основной дозопонижающий фактор, ограничивающий возможности и эффективность противоопухолевой терапии помимо агрессивности проводимой химиотерапии. Риск инфекций зависит от множества факторов, ключевыми из которых являются: контроль над ЗНО, общесоматический статус, возраст, коморбидность, нуждаемость в госпитализации и условия размещения в стационаре.

Первичная и вторичная антимикробная профилактика (антибактериальная, антимикотическая, противовирусная), будучи эффективным методом снижения риска и тяжести инфекционных осложнений, является причиной как усложнения эпидемиологической ситуации в клинических отделениях, так и дополнительной лекарственной токсичности.

Первичная, вторичная профилактика и патогенетическая терапия с применением препаратов Г-КСФ на современном этапе является наиболее эффективным и безопасным методом предупреждения и улучшения исходов нейтропении и инфекционных осложнений, а разработка, совершенствование и повышение доступности новых форм препаратов Г-КСФ (пегилированные Г-КСФ) открывает новые возможности в улучшении исходов противоопухолевой терапии.

В реалиях критических условий функционирования специализированных гематологических отделений/учреждений в период пандемии SARS-CoV-2, активная профилактика нейтропении является одним из эффективных направлений оптимизации медицинской помощи и ресурсосбережения без ухудшения исходов лечения.

Использованная литература.

1. Aapro, M.S. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors / M.S. Aapro [и др.] // *European journal of cancer* – 2011. – № 1. – С. 8–32.
2. Cinar, P., Kubal, T., Freifeld, A., Mishra, A., Shulman, L., Bachman, J., ... Liu, C. (2020). Safety at the Time of the COVID-19 Pandemic: How to Keep Our Oncology Patients and Healthcare Workers Safe. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 18(5), 504–509. doi:10.6004/jnccn.2020.7572
3. Coomes, E. A., & Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. doi:10.1101/2020.03.30.20048058
4. COVID-19 Patient Care Information. American Society of Clinical Oncology (ASCO) www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19
5. Crawford, J., Ozer, H., Stoller, R., Johnson, D., Lyman, G., Tabbara, I., ... Glaspy, J. (1991). Reduction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor of Fever and Neutropenia Induced by Chemotherapy in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 325(3), 164–170. doi:10.1056/nejm199107183250305
6. Delanghe, J. R., Speeckaert, M. M., & De Buyzere, M. L. (2020). The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clinica Chimica Acta*, 505, 192–193. doi:10.1016/j.cca.2020.03.031
7. Fan, B. E. (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American Journal of Hematology*. doi:10.1002/ajh.25847
8. Garnica, M., & Maiolino, A. (2020). COVID and hematology: special considerations regarding patient safety, gold standard therapies and safety for health care professionals. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 42(2), 111–112. doi:10.1016/j.htct.2020.04.001
9. Guan WJ, Zheng-yi Ni, Yu Hu et al. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
10. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 2.2020 /<http://www.nccn.org>
11. Hematopoietic Growth Factors NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Short-Term Recommen-

dations Specific to Issues with COVID-19 (SARS-CoV-2) https://www.nccn.org/covid-19/pdf/HGF_COVID-19.pdf

12. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5

13. Klastersky, J., & Paesmans, M. (2013). The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 21(5), 1487–1495. doi:10.1007/s00520-013-1758-y

14. Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., & Herrstedt, J. (2016). Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 27, v111–v118. doi:10.1093/annonc/mdw325

15. Kuipers, M. T., Zwieten, R., Heijmans, J., Rutten, C. E., Heer, K., Kater, A. P., & Nur, E. (2020). G6PD deficiency-associated hemolysis and methemoglobinemia in a COVID-19 patient treated with chloroquine. *American Journal of Hematology*. doi:10.1002/ajh.25862

16. Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 506, 145–148. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022

17. Lyman, G. H., Abella, E., & Pettengell, R. (2014). Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 90(3), 190–199. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.12.006.

18. Mayordomo, J. I., López, A., Viñolas, N., Castellanos, J., Pernas, S., ... Domingo Alonso, J. (2009). Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain. *Current Medical Research and Opinion*, 25(10), 2533–2542. doi:10.1185/03007990903209563

19. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033–1034. doi:10.1016/s0140-6736(20)30628-0

20. Moghnieh, R., Estaitieh, N., Mugharbil, A., Jisr, T., Abdallah, D. I., Ziade, F., ... Ibrahim, A. (2015). Third generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer

patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 5. doi:10.3389/fcimb.2015.00011

21. Paesmans, M. (2014). Risk Stratification in Febrile Neutropenic Patients. *Infections in Hematology*, 137–152. doi:10.1007/978-3-662-44000-1_8

22. Smith, T. J., Bohlke, K., Lyman, G. H., Carson, K. R., Crawford, J., Cross, S. J., ... Armitage, J. O. (2015). Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 33(28), 3199–3212. doi:10.1200/jco.2015.62.3488.

23. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844–847. doi:10.1111/jth.14768

24. Taplitz, R. A., Kennedy, E. B., & Flowers, C. R. (2018). Out-patient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update Summary. *Journal of Oncology Practice*, 14(4), 250–255. doi:10.1200/jop.18.00016.

25. Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. doi:10.1038/s41577-020-0311-8

26. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., ... Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5), 1023–1026. doi:10.1111/jth.14810

27. Tobaiqy, M., Qashqary, M., Al-Dahery, S., Mujallad, A., Hershman, A. A., Kamal, M. A., & Helmi, N. (2020). Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *Infection Prevention in Practice*, 100061. doi:10.1016/j.infpip.2020.100061

28. Ueda, M., Martins, R., Hendrie, P. C., McDonnell, T., Crews, J. R., Wong, T. L., ... Stewart, F. M. (2020). Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 18(4), 366–369. doi:10.6004/jnccn.2020.7560

29. Xu, X.-W., Wu, X.-X., Jiang, X.-G., Xu, K.-J., Ying, L.-J., Ma, C.-L., ... Li, L.-J. (2020). Clinical findings in a group of patients

infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*, m606. doi:10.1136/bmj.m606

30. Zhang, H., Shang, W., Liu, Q., Zhang, X., Zheng, M., & Yue, M. (2020). Clinical characteristics of 194 cases of COVID-19 in Huanggang and Taian, China. doi:10.21203/rs.3.rs-19882/v1

31. Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., ... Zhang, S. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*, 214, 108393. doi:10.1016/j.clim.2020.108393

32. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (2020). МЗ РФ. версия 6. – 165с.

33. Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19: учебный модуль под ред. Д.А. Сычева и И.В. Поддубной (2020). УМС 27.03.2020. – www.rmapo.ru / <https://rusoncohem.ru/covid-19>

34. Особенности оказания помощи пациентам с потенциальным риском развития фебрильной нейтропении или нейтропении 3-4 степени тяжести на фоне продолжающейся пандемии COVID-19. https://oncology-association.ru/files/pdf/2020/Rekomendacii_AOR_po_FN_i_anemii.pdf

35. Поляков А.С., Носков Я.А., Тыренко В.В. (2020) Оказание медицинской помощи по профилю «гематология» в Военно-медицинских организациях МО РФ в период пандемии SARS-CoV-2 (COVID-19). СПб., ВМедА.

36. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19. – osoncoweb.ru/standarts/COVID-19/

37. Птушкин, В.В. Профилактика нейтропении при химиотерапии миелостимуляторами пролонгированного действия / В.В. Птушкин [и др.] // Онкогематология – 2015. – № 2. – С. 37–45.

38. Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабеева М.М. (2018). Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению КСФ у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 521–530.

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ COVID19 (опыт ГКБ №52)

Барях Е.А.

- Лечение гематологических больных в период пандемии Covid19
- Терапия гематологических пациентов с Covid19+

СОРТИРОВКА И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

1. Разграничение потоков пациентов (Covid19+ и -)

Тестирование (ПЦР и антитела) – *основная проблема – длительность получения результатов ПЦР*

Зона ожидания пациентов с максимально возможной изоляцией или карантинное отделение с боксами

При выявлении РНК Covid19+ обязательно КТ грудной полости; госпитализация в стационар (либо изоляция и профилактическая терапия)

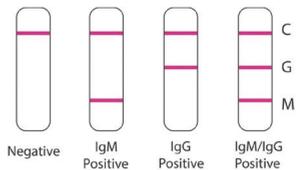
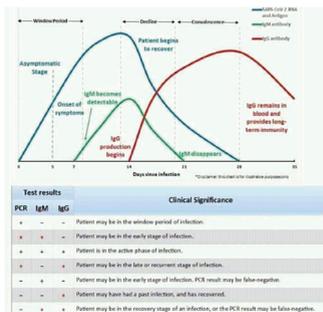
2. Ограничение контактов персонала между отделениями, формирование отдельных врачебно-сестринских бригад

3. Работа в средствах индивидуальной защиты



ТЕСТИРОВАНИЕ

- Пациентов:
При поступлении
1 раз в неделю
- По показаниям
- Сотрудников 1 раз в
неделю



СРЕДСТВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ



ЗОНИРОВАНИЕ

- Красная зона
- Шлюз
- Зеленая зона

Отдельный персонал для обслуживания чистой и грязной зоны



ЗОНИРОВАНИЕ



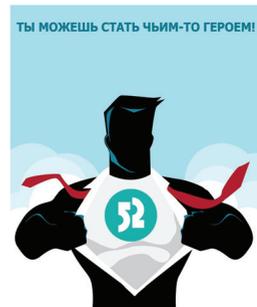
РЕАНИМАЦИЯ



Отдельная реанимация для гематологических пациентов Covid+ и -
Персонал должен работать только в одном ОРИТ и не пересекаться
(включая персонал вспомогательных служб) Специально выделенные
аппараты УЗИ, КТ, бронхоскопы и т.д

ТРАНСФУЗИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

- Дефицит компонентов крови
- Обязательная вирусная инаktivация
- Плазма реконвалесцентов



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГСК В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

- Показания для ауто/алло-ТГСК в регионе с высоким уровнем заболеваемости должны быть редуцированы (целесообразность и польза должны существенно превышать риск)
- По-возможности, проведение таргетной терапии в монорежиме или в сочетании с химиотерапией, не вызывающей значимой нейтропении

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Больная П., 66 лет

Диагноз:

Основной: Множественная миелома с секрецией парапротеина Глямба, IIA стадия по Durie-Salmon. ОХЧР. Химиотерапия: VCD №4, VD №1. Курс химиотерапии высокими дозами циклофосфана 17.08.2019. АутоТГСК№ 1 от 18.10.19; ауто-ТГСК№2 от 17.03.20

Осложнения: Миелотоксический агранулоцитоз. Фебрильная нейтропения. Новая коронавирусная инфекция COVID19, подтвержденная (30.03.2020), тяжелая форма. Поздняя госпитальная пневмония. Дыхательная недостаточность 2 ст. Клостридиальный колит.



09.04.20



14.04.20



20.04.20

ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПАЦИЕНТ ЗАБОЛЕЛ COVID19



Даже «легкий» КТ1 гематологический пациент нуждается в госпитализации

Более 50 машин скорой помощи ожидается сегодня ночью. То, что вы видите-далеко не всё. Продолжение-за нашим корпусом.

ТРИАЖ СОРТИРОВКА



ТЕРАПИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ с COVID19

- Комбинированная противовирусная терапия (лопинавир/ритонавир+гидроксихлорохин+азитромицин) + НМГ в лечебной дозе
 - Прерывание химиотерапии до регресса пневмонии или значимого улучшения, ПЦР-, IgG+
 - При невозможности отсрочить или прервать ПХТ – использование наименее токсичных протоколов (избегать нейтропении)
 - Сокращение периода нейтропении (Г-КСФ)
 - При нейтропенической лихорадке – поиск очага инфекции, посевы, эмпирическая а/б терапия первой линии + лопинавир/ритонавир+гидроксихлорохин
 - При КТ 1-2 барицитиниб +лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин + амоксициллин/сульбактам
- или руксолитиниб +гидроксихлорохин + амоксициллин/сульбактам
- Применение тоцилизумаба или сарилумаба у гематологических больных сопряжено с усилением иммунодефицита и риском развитие сепсиса, септического шока (но часто единственный шанс при цитокиновом шторме). Показание – КТ2-3 при отсутствии эффекта от противовирусной терапии, признаки цитокинового шторма
 - Плазма реконвалесцентов

Опыт гематологической службы ГКБ52

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Больная О, 21 г.

В анамнезе лимфома Ходжкина, ремиссия от 2018 г.

Госпитализирована по СМП с пневмонией (КТ1-2), ПЦР+

В гемограмме: лейкоциты $220 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты 17, Нв 56 г/л, бласты 86% ИФТ – ОМЛ, М2

Цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследования в работе

Терапия: гидроксикарбонид 6000 мг/сут, лопинавир/ритонавир+азитромицин+ гидроксихлорохин, заместительная терапия компонентами крови

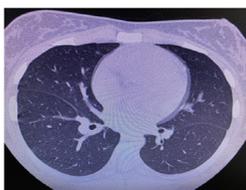
По КТ (19.04.20) через неделю терапии – регресс пневмонии; в гемограмме снижение лейкоцитоза до $5,2 \times 10^9/\text{л}$. ПЦР-, антитела IgM и IgG дважды отрицательны. Начата терапия малыми дозами цитарабина + венетоклакс (с целью сокращения периода нейтропении)

24.04.20 по данным КТ вновь появление инфильтративных изменений (КТ 2-3).

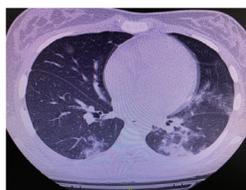
Проведена трансфузия плазмы реконвалесцента, отмечена полная регрессия пневмонии. Продолжена специфическая терапия ОМЛ



14.04.20 КТ 1-2



19.04.20 Норма



24.04.20 КТ 2-3

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Мужчина, 19 лет

Госпитализирован по СМП с треххростковой цитопенией и Covid19+ пневмонией (КТ2)

Диагноз: Острый промиелоцитарный лейкоз, стандартный риск

Терапия: трансретиноевая кислота + триоксид мышьяка (для исключения периода нейтропении) – достигнута ремиссия заболевания.

Противовирусная терапия: лопинавир/ритонавир+азитромицин – регресс пневмонии



15.04.20
СРБ 11, Лейк 0,8 Лимф 0,9



19.04.20
СРБ 5 Лейк 2,1 Лимф 1,7

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 4

Бластная плазмацитоидная дендритноклеточная неоплазия с поражением кожи верхних и нижних конечностей, волосистой части головы, спины и живота, периферических лимфоузлов, правой орбиты, небного язычка, селезенки, костного мозга (по типу лейкоемизации). Нейролейкемия (27.03.20)

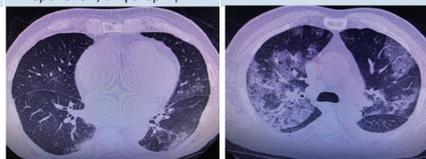
ПХТ: ОЛЛ-2016 (для пожилых)

Гемограмма от 24.03.20 (при порступлении): Лейк 306x10⁹/л, тр 60, Нв 98, лимф 94%



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 4

	16.04.20 ПЦР+	19.04.20 (ИВЛ)	25.04.20 (смерть)
СРБ	48	191	84
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,6	0,2	8,6
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,3	0	1,7
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	17	29	204
Креатинин	88	93	405
Билирубин	11	68	242
Терапия	Лопинавир/ритонавир, Гидроксихлорохин, Меропенем, амфотерицин В		Полимиксин, Ванкомицин



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 5

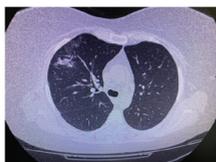
Больная Б., 74 года

Диагноз:

Основной: Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, non- GCB типа, с высокой пролиферативной активностью, коэкспрессией с-MYC, BCL-2, IVB стадии с поражением стенок толстой и тонкой кишки, большого сальника, брыжейки, передней брюшной стенки, тазовых, внутригрудных, внутрибрюшных лимфоузлов. Асцит. Химиотерапия: 1 курс химиотерапии по протоколу R-miniCHOP, 1 курс R-CHOP (март-апрель 2020 г).

Конкурирующее заболевание: Рак нижнее-среднеампулярного отдела прямой кишки с переходом на анальный канал CRM+EMVI + колостомия от 14.01.20 г, cT3N1M0. Состояние после резекции тонкой кишки, аппендэктомии (04.02.2020 г),

Осложнения: Миелотоксический агранулоцитоз. Новая коронавирусная инфекция COVID 19 (подтвержденная), средне-тяжелая форма, КТ2, двусторонняя внутрибольничная пневмония, ДН 1. Опухолевая интоксикация.



Терапия:
Цефоперазон/
сульбактам
Амикацин
Лопинавир/
ритонавир
Гидроксихлорохин

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 6

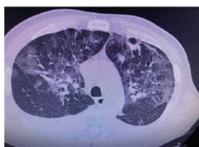
Больной С., 58 лет

Диагноз клинический:

Основное заболевание: Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома с вовлечением шейных, над- и подключичных, аксиллярных, паховых, медиастинальных, забрюшинных, брыжеечных лимфатических узлов, печени, костного мозга, IVB-вст, МПИ высокая группа риска (март 2020 г). Химиотерапия: предфаза, 2 курса ПХТ по программе CHOP (март-апрель 2020 г).

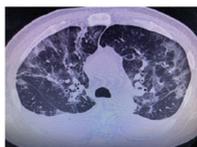
Конкурирующее заболевание: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма, двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ- COVID19 3ст. ДН 2а.

Осложнения: Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард. Гепатоспленомегалия. Гипофибриногенемия. Гипоальбуминемия. Водно-электролитные нарушения. Лейкопения 3ст. Анемия 4 ст. Тромбоцитопения 3 ст.



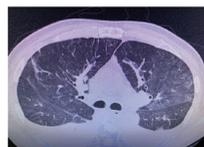
06.04.20
Лейк 1,6 л 0,4 СРБ 34 Sat 90%

Лопинавир/
Ритонавир +
Гидроксихлорохин



13.04.20 Перевод в ОРИТ
Лейк 0,8 л 0,2 СРБ 163, Sat 80

Тоцилизумаб



21.04.20
Лейк 3,2 л 0,8 СРБ 3



Информация об авторах

Поддубная Ирина Владимировна

академик РАН, профессор, д.м.н. заведующий кафедрой онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ г. Москва

Трофимова Оксана Петровна

д.м.н. профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ г. Москва

Бабичева Лали Галимовна

к.м.н., доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ г. Москва

Барях Елена Александровна

к.м.н., заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГКБ №52, доцент кафедры общей терапии ФДПО РНИМУ им Н.И. Пирогова г. Москва

Поляков Алексей Сергеевич

к.м.н., начальник гематологического отделения клиники кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина, ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург

Подписано в печать 02.06.2020 г. Формат 60х90 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 4,5. Заказ 3190. Тираж 2000 экз.

Отпечатано ООО «Издательство «Экон-Информ»
129329, Москва, ул. Кольская, д. 7, стр. 2. Тел. (499) 180-9407
www.ekon-inform.ru; e-mail: eer@yandex.ru

Ваш новый долгосрочный партнер в онкогематологии

«АстраЗенека» является международной инновационной биофармацевтической компанией, нацеленной на исследование, развитие и коммерческое использование рецептурных препаратов в различных терапевтических областях, в том числе онкологии.

Компания представлена более чем в 100 странах мира, а её инновационными препаратами пользуются миллионы пациентов.

«АстраЗенека» открывает новые возможности для российских пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Информация, представленная в данном печатном материале, предназначена для специалистов здравоохранения.

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1., Башня «ОКО», 30 этаж
Телефон: +7 (495) 799 56 99. Факс: +7 (495) 799 56 98 . www.astrazeneca.ru. www.astrazeneca.com

ONC_RU-5078. Дата одобрения 15/02/2019. Дата истечения 15/02/2021.



ЭРА с препаратом АДЦЕТРИС®

АДЦЕТРИС® – единственный конъюгат CD30-направленного моноклонального антитела и противоопухолевого агента с высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности для лечения пациентов с рецидивирующими / рефрактерными лимфомой Ходжкина и системной анапластической крупноклеточной лимфомой

АДЦЕТРИС®:

- Инновационный препарат для лечения пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина после аутоТГСК, у которого медиана ОВ составила почти **3,5 года**^{1,2}
- Высокоэффективный препарат, который обеспечил ответ в **75%** случаев и полную ремиссию у каждого третьего пациента с рецидивом лимфомы Ходжкина после аутоТГСК^{1,2}
- Единственный инновационный препарат, одобренный для пациентов с высоким риском рецидива после проведенной аутоТГСК, который на **43%** снижает риск прогрессии лимфомы Ходжкина³
- Эффективен у **9 из 10** пациентов с сАККЛ, при этом более половины пациентов достигают полной ремиссии вне зависимости от ALK-статуса⁴

ПРИ ПОВТОРНОМ НАЗНАЧЕНИИ⁵:

- 60%** пациентов с лимфомой Ходжкина достигают ответа
- 30%** полные ремиссии
- 88%** пациентов с сАККЛ достигают ответа
- 63%** полные ремиссии

Сокращенная инструкция по применению. Регистрационный номер: ПП-003476. Дата регистрации: 26.02.2016. Торговое наименование препарата: АДЦЕТРИС®, МНН: Брентуксимаб ведотин. Лекарственная форма и дозировка: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства—антитела моноклональные. Показания к применению: Лечение ранее не получавших терапию пациентов с классической CD30+ лимфомой Ходжкина IV стадии в сочетании с доxorubicinom, vinorelbinoм и дакарбазин. Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутологичная трансплантация стволовых клеток или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как варианты лечения. Лечение пациентов с CD30+ лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания* после аутологичной трансплантации стволовых клеток. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; острая или рецидивирующая/рефрактерная системная анапластическая крупноклеточная лимфома. Лечение пациентов с CD30+ Т-клеточной лимфомой кожи после минимум одной линии предшествующей системной терапии. *Факторами повышенного риска рецидива или прогрессирования заболевания являются: лимфома Ходжкина, рецидивистика в первой линии терапии; рецидив или прогрессирование лимфомы Ходжкина в течение 12 месяцев после окончания первой линии терапии; наличие экстра nodularного поражения, включая распространение nodularных масс в жизненно важные органы; при рецидиве до аутологичной трансплантации гематологических стволовых клеток. Побочные эффекты: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; острая или рецидивирующая/рефрактерная системная анапластическая крупноклеточная лимфома; пневмония недостаточности средней и тяжелой степени (при комбинированной терапии); пневмония недостаточности легкой степени (комбинированная терапия); пневмония недостаточности тяжелой степени и пневмония недостаточности (монотерапия). Способ применения и дозы: Внутривенно, в виде инфузии. Препарат следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Рекомендуемая доза для введения «Ранняя рецидивная лимфома Ходжкина» в сочетании с лимфоблатин (doxorubicinom, vinorelbino и дакарбазин) составляет 1,2 мг/кг, ее вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в первый и пятнадцатый день каждого 28-дневного цикла, всего 6 циклов. Рекомендуемая доза для введения «Лимфома Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания». «Рецидивирующая/рефрактерная лимфома Ходжкина». «Рецидивирующая/рефрактерная сАККЛ». «CD30+ Т-клеточная лимфома кожи» – 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 2 недели. Рекомендуемая начальная доза для повторного лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина и рецидивирующей/рефрактерной сАККЛ с предвещанием ответа на терапию брентуксимабом вводимой составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 2 недели. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или непереносимости токсичности. При достижении стабилизации заболевания или ответа на терапию в виде частичной или полной ремиссии пациенты с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина и с рецидивирующей/рефрактерной сАККЛ должны пройти, как минимум, 8, но не более 16 циклов терапии. Пациенты с лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива/прогрессирования заболевания или с CD30+ Т-клеточной лимфомой кожи – до 16 циклов терапии. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг. Перед каждым введением дозы брентуксимаба ведотина должен проводиться клинический анализ крови. Пациенты должны находиться под наблюдением во время и после инфузии. Подробное описание способа применения и коррекции доз при нежелательных явлениях, почечной и печеночной недостаточности содержится в инструкции по применению. Побочное действие: монотерапия (очень часто) – инфекция, вирусная дыхательных путей, нейтропения, периферическая сенсорная и моторная невропатия, кашель, одышка, тошнота, диарея, язва, боль в области живота, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, утомляемость, лихорадка, инфузионные реакции, увеличение массы тела (часто) – опоясывающий лишай, пневмония, простейший перитонит, кандидозный стоматит, анемия, тромбоцитопения, гипергликемия, гипонатриемия, повышение активности АЛТАС/АСТ, запор, боль в спине, озноб; комбинированная терапия (очень часто) – инфекция, вирусная дыхательных путей, нейтропения, анемия, фебрильная нейтропения, снижение активности периферической сенсорной и моторной невропатии, головкружение, кашель, одышка, тошнота, запор, рвота, диарея, боль в области живота, стоматит, повышение активности АЛТ, алоpecia, сыпь, боль в костях, артралгия, боль в спине, миалгия, утомляемость, лихорадка, уменьшение массы тела, бессонница; (часто) – пневмония, кандидозный стоматит, спонгиозный синусит, простейший перитонит, гипергликемия, повышение активности АЛТ/АСТ, зуд, инфузионные реакции, озноб. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Общие указания:** прогрессирующая лимфома/лимфома, панкреатит, легочная токсичность, тяжелые и оппортунистические инфекции, инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, периферическая невропатия, гематологическая токсичность, фебрильная нейтропения, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, опухоль со стороны ЖКТ, гепатокония, гипертриглицеридемия, почечная и печеночная недостаточность, подтипы CD30+ Т-клеточных лимфом кожи (повыми группировкой микоза и первичной АККЛ) кожи, содержание натрия и качества водопроводного водопровода. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. **Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «Тайва Фармасьютикалс», 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. Электронная почта: russia@takeda.com. Адрес в интернете: <http://www.takeda.com/ru> Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Настоящая сокращенная инструкция по применению представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.

ОВ – общая выживаемость; аутоТГСК – аутологичная трансплантация гематологических стволовых клеток; сАККЛ – системная анапластическая крупноклеточная лимфома
 1. Brad S. Kahl Blood 2016 128:1540-1541; 2. Chen R, et al. Blood, 2016;128(12):1562-1566; 3. Moskowitz CH, et al. Blood, 2018;132(25):2639-2642; 4. Pro B, et al. Blood 2014;124(21):3095; 5. Barlett NL, et al. J Hematol Oncol. 2014;7(1):24. Дата выпуска материала: февраль 2020 г.

RU/ADC/0819/0022



ООО «Тайва Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
 Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.takeda.com/ru

