

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «**КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ СХЕМ**
ЛІКУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В КЛІНІЧНИХ ЗАКЛАДАХ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ (ОБЛАСНИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГІЇ,
М. ХАРКІВ)»

Виконав: здобувач вищої освіти групи
КФс16(5,5з)-01а

спеціальності: 226 Фармація

освітньої програми Клінічна фармація

Алла ДОБОНІ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації,
к.фарм.н., доцент Вікторія ПРОПІСНОВА

Рецензент: завідувач відділу клінічної фармакології
та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ
«Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
НАМН України», д.мед.н., професор Юрій РУДИК

АНОТАЦІЯ

В роботі представлено огляд літератури щодо етіопатогенезу та сучасних підходів до лікування раку молочної залози; власні дослідження застосування антинеопластичних засобів у закладах охорони здоров'я України; клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози у жінок та чоловіків та їх вартості; узагальнюючий аналіз ПР/ПЯ, що виникають під час терапії; опрацювання підходів до їх профілактики та усунення. Кваліфікаційна робота складається із вступу, 2-х розділів, висновків, переліку використаної літератури. Загальний обсяг роботи складає 58 стор. друкованого тексту, містить 5 таблиць, 2 діаграми, 41 джерело використаної літератури, в том числі 19 іноземних, 19 електронних ресурсів.

Ключові слова: рак молочної залози, антинеопластичні засоби, поліхіміотерапія, побічні реакції, клінічна фармакологія, клінічна фармація.

SUMMARY

The master work presents a review of the literature on the etiopathogenesis and modern approaches to the treatment of breast cancer; own research on the use of antineoplastic agents in health care institutions of Ukraine; clinical and pharmaceutical analysis of breast cancer treatment regimens in women and men and their cost; summary analysis of AR/AE that occur during therapy; elaboration of approaches to their prevention and elimination. Qualification work consists of an introduction, 2 chapters, conclusions, a list of references. The total volume of work is 58 pages of printed text, contains 5 tables, 2 diagrams, 41 sources of literature, including 19 foreign, 19 electronic resources.

Key words: breast cancer, antineoplastic agents, polychemotherapy, adverse reactions, clinical pharmacology, clinical pharmacy.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Епідеміологія раку молочної залози	8
1.2. Етіологія раку молочної залози	10
1.3. Патогенез раку молочної залози	13
1.4. Клінічна класифікація злоякісних пухлин	14
1.5. Клінічні прояви раку молочної залози	18
1.6. Підходи до діагностики та лікування раку молочної залози	19
РОЗДІЛ II. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	
2.1. Аналіз схем поліхіміотерапії для лікування раку молочної залози	23
2.2. Розрахунок вартості сучасних схем поліхіміотерапії раку молочної залози	39
2.3. Аналіз структури та частоти побічних реакцій, які виникають під впливом поліхіміотерапії раку молочної залози	43
ВИСНОВКИ	58
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	59

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- 5-ФУ — 5-флуороурацил
АКН — абсолютна кількість нейтрофілів
ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ — електрокардіографія
КНП — Комунальне некомерційне підприємство
ЛЗ — лікарські засоби
МОЗ — Міністерство охорони здоров'я
ППТ — площа поверхні тіла
ПР — побічна реакція
ПХТ — поліхіміотерапія
ПЯ — побічне явище
РМЗ — рак молочної залози
РНК — рибонуклеїнова кислота
УЗД — ультразвукове дослідження
ХТ — хіміотерапія
ШКТ — шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. Рак молочної залози (РМЗ) — найпоширеніше онкологічне захворювання серед жінок. Щороку понад півмільйона жінок у всьому світі помирає через цю недугу. Однак, слід зазначити, що хворіють на це захворювання і чоловіки [36].

Захворюваність на рак молочної залози щорічно зростає та є основною причиною смерті у жінок дієздатного віку в економічно розвинених країнах та займає лідируюче положення в структурі онкологічної захворюваності (згідно з *Global Cancer Statistics за 2020 рік*). Питома вага захворюваності та смертності на рак молочної залози займає перше місце у жінок серед усіх злоякісних новоутворень в Україні, беручи до уваги, що наразі злоякісні новоутворення посіли 3 місце через епідеміологічну обставину в Україні цього року (згідно Державної статистики України) [33, 39].

Серед найбільш яскравих подій, які виявлені новими оцінками Міжнародної академії вивчення раку, є те, що рак молочної залози у жінок став типом раку, який найбільш частіше діагностується у світі: в 2020 році було діагностовано 2,3 мільйона випадків, що вперше перевищує кількість нових випадків раку легень. На рак молочної залози зараз приходиться 11,7% всіх нових випадків раку в обох статей [26].

Проблема раку молочної залози — важлива проблема охорони здоров'я України, актуальність якої визначається стійким зростанням ураження дієздатного населення, складністю своєчасної діагностики та лікування, їх значною вартістю, високим рівнем інвалідизації і летальності хворих [3].

Лікування цитостатичними засобами, розробка нових актуальних схем хіміотерапії, можливих шляхів профілактики та усунення побічних явищ після проведення поліхіміотерапії, є актуальним завданням не тільки сучасної медицини, але й фармації, в тому числі роботи клінічного фармацевта. Згідно На-

казів МОЗ України було розроблено систему нагляду за безпекою та ефективністю лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я, до контролю залучено фахівців фармацевтичної галузі — клінічних фармацевтів.

Метою дослідження є: підвищення якості медичної допомоги онкохворим на рак молочної залози шляхом вивчення можливих шляхів зменшення побічної дії поліхіміотерапії та підвищення якості життя, а також встановлення ролі клінічного фармацевта в процесі моніторингу безпеки та вартості лікування.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз даних літератури щодо епідеміології, етіопатогенезу, стандартних підходів до лікування раку молочної(грудної) залози у жінок та чоловіків.

2. Проаналізувати стандартні схеми лікування раку молочної залози та здійснити моніторинг відповідності протоколу надання медичної допомоги в спеціалізованому лікувально-профілактичному закладі.

3. Провести розрахунок вартості схем хіміотерапії, які використовувалися для лікування.

4. Здійснити моніторинг побічних реакцій/побічних явищ (ПР/ПЯ), що виникають на фоні застосовуваних хіміотерапевтичних засобів.

5. Скласти пам'ятку для клінічного фармацевта по супроводженню пацієнтів під час цитостатичної терапії, в тому числі пацієнтів з ПР/ПЯ.

Об'єкт дослідження: схеми поліхіміотерапії раку молочної(грудної) залози у чоловіків та жінок, які застосовуються у лікувально-профілактичній установі (Обласний центр онкології, м. Харків).

Предмет дослідження: фармакоепідеміологія та ПР/ПЯ на фоні застосування засобів для поліхіміотерапії раку молочної залози.

Методи дослідження: під час виконання роботи використано методи спостереження, аналізу, фармакоеконіміки, математичної статистики.

Експериментальні дослідження виконані на базі Комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» (м. Харків).

Практичне значення отриманих результатів. Результати роботи впроваджені у освітній процес кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету та використовуються при викладанні дисциплін «Клінічна фармація та фармацевтична опіка», «Клінічна фармакологія», «Фармакотерапія з фармакокінетикою». Опрацьована пам'ятка для клінічного фармацевта по супроводженню пацієнтів під час цитостатичної терапії, в тому числі у пацієнтів з ПР/ПЯ.

Апробація результатів дослідження і публікації. Основні положення кваліфікаційної роботи були викладені і обговорені на:

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи», присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 вересня 2021 р.);

- науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації», присвяченої 10-ти річчю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ (м. Харків, 20-21 жовтня 2021 р.);

- II Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth pharmacy science» (м. Харків, 7-8 грудня 2021 р.).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи: кваліфікаційна робота складається із вступу, 2-х розділів, висновків, переліку використаної літератури. Загальний обсяг роботи складає 58 стор. друкованого тексту, містить 5 таблиць, 2 діаграми, 41 джерело використаної літератури, в том числі 19 іноземних, 19 електронних ресурсів.

Виходячи з даної таблиці маємо, що рівень смертності по Харківській області є найвищим по Україні [33].

Рівень ураження жіночого населення характеризується високими показниками та стабільним щорічним приростом захворюваності. В когорті хворих на рак молочної залози майже 70% становлять жінки репродуктивного та працездатного віку; ризик захворіти має 5% жіночого населення; пікових значень захворюваність досягає у віці 65–69 років. Зокрема, 22,1% захворювань виявляють у занедбаних стадіях, а 12,5% хворих ранньої стадії і 24,6% — занедбаної не отримують спеціального лікування. Вже у віці 18–24 роки рак молочної залози має третє місце у структурі захворюваності українок (10,8%), а з 30 до 74 років він стало лідирує (27,6–20,6%). У структурі смертності від раку жіночого населення рак грудей переважає у вікових групах 30–54, 55–74 та 75+ років і складає 24,5%, 20,6% та 18,5% відповідно. Кожній четвертій жінці рак грудей діагностують уже на III–IV стадії, коли ефективність лікування значно знижується [32].

Оскільки захворюваність на рак молочної залози в Україні зберігає сталу тенденцію до зростання зі щорічним приростом 2,0% та незначним (1,3%) зниженням рівня смертності, виникає необхідність впровадження в практику охорони здоров'я дієвих та ефективних організаційних заходів, у тому числі скринінгових програм. За висновком Всесвітньої організації охорони здоров'я, виникнення й розвиток злоякісних новоутворень у населення значною мірою зумовлені станом організації протиракових заходів, про що свідчить широкий діапазон коливань показників захворюваності в різних країнах світу, особливо виражений при раку молочної залози [32].

За даними статистичних досліджень захворювання у чоловіків не є розповсюдженою патологією. У структурі чоловічої захворюваності злоякісними новоутвореннями воно становить у середньому 0,9% [дані на 2020 рік]. Однак, незважаючи на відносну рідкісність даної патології, проблема раку грудної залози у чоловіків безперечно важлива. На користь більш пильного її вивчення

свідчить зокрема той факт, що більше половини хворих чоловіків уперше звертаються за медичною допомогою вже з місцевопоширеним і метастатичним раком грудної залози. Середній вік хворих чоловіків становить 60–65 років, хоча це захворювання може виникати у віковому діапазоні від 9 до 90 і більше років. Показник середнього віку чоловіків у середньому на 5 років вище аналогічного показника у жінок, які хворіють на рак молочної залози.

Анатомічні особливості у чоловіків і близькість грудної залози до шкірних покривів дозволяють при звичайній поверхневій пальпації виявити навіть невеликі початкові зміни. Однак, лише 34% чоловіків, які хворіють на це захворювання, звертаються до лікаря протягом першого місяця після виявлення симптомів захворювання. Інші пацієнти, які відзначили у себе зміни у грудній залозі, місяці, а інколи і роки, не звертаються за медичною допомогою [7].

1.2. Етіологія раку молочної залози

Рак молочної залози розглядається як результат накопичення генетичних пошкоджень в нормальних клітинах на протязі багатьох років. Вказані зміни індукують як внутрішні, так і зовнішні фактори.

Провідна роль в етіології спорадичного раку молочної залози належить порушенням функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, яка проявляється коливанням рівнів факторів росту та гормонів (естрогенів, прогестинів, дигідроандростерону, трийодтироніну, тироксину, лютеїнізуючого гормону, В-хоріонічного гонадотропіну). Спорадичний рак молочної залози становить близько 91% від усіх раків молочної залози. На теперішній час очевидно, що гормональний аспект в етіології є найбільш обґрунтованим, і ця гіпотеза вказує на те, що естрогени є початковим стимулом для клітинної проліферації у молочній залозі. Одночасний вплив прогестерону збільшує ступінь цієї проліферації. Цей останній висновок ґрунтується, у значній мірі, на факті, що мітотичні піки клітинної діяльності виникають саме під час лютеальної фази менструального циклу [2].

Використання оральних контрацептивів чи гормональної замісної терапії, особливо при її тривалому застосуванні, збільшують ризик розвитку раку молочної залози у жінок. Підвищений ризик розвитку мають також жінки, у яких менархе настали у віці до 12 років, чи клімакс після 55 років, тому що залозиста тканина їх молочних залоз піддається впливу естрогенів більш тривалий період часу. Причиною розвитку можуть бути пізні пологи чи відсутність вагітності. Захворіти також можуть жінки, у яких перша вагітність настає у віці після 30 років, чи доношеної вагітності не було взагалі. Вагітність виконує захисну дію проти розвитку раку молочної залози, оскільки вона сприяє переходу клітин залоз у завершальну фазу їх дозрівання. Досліджено, що різні шкідливі звички сприяють розвитку даного захворювання. Ці звички включають ожиріння (згідно нових даних, жінки, які страждають ожирінням чи мають вагу тіла, що перевищує норму, мають підвищений ризик розвитку); низька фізична активність (фізична активність знижує рівень гормонів та активізує імунну систему. Крім того, низька фізична активність сприяє ожирінню); вживання алкоголю (вживання більш ніж однієї дози алкогольного напою в день, вірогідно, підвищує ризик розвитку). Ризик розвитку може підвищуватися при наявності впливу високих доз опромінення. Фактором ризику розвитку є також атипова гіперплазія (облігатний передрак, для якого характерна патологічна, але не злоякісна картина) клітин доброякісних пухлин молочної залози. Це, наприклад, фіброаденома, вузлова фіброзно-кістозна мастопатія, дифузна мастопатія, кіста чи ліпогранульома молочної залози. Причиною розвитку цих доброякісних пухлин є дизгормональна гіперплазія тканини [6].

Спадкові форми злоякісних пухлин складають близько 7 %, це пов'язано з успадкуванням гену, який підвищує ризик розвитку раку молочної залози, що зумовлено порушенням репарації ДНК (з зниженням ефективності ліквідації мутацій на рівні клітини) — мутації так званого гена схильності до раку молочної залози (BRCA-1), тобто підвищений ризик захворюваності на це захворювання мають жінки, чії родичі першого ступеню споріднення хворіли

на рак молочної залози (мати, сестра, донька). Для виявлення цих мутацій існують скринінгові тести, однак їх не рекомендують проводити кожній жінці, а використовують тільки у випадках необхідності після адекватного генетичного консультування [11, 29].

У розвитку захворювання також увага приділяється генетичним порушенням та складає 2%. Мутація відбувається в ключових генах, які відповідають за регуляцію клітинного росту, диференціацію та загибель клітин (Her-2). В результаті чого вони активізуються, або, навпаки, інактивуються. Рак є наслідком генетичної хвороби клітини, яка зв'язана з мутацією в ДНК, що й дає початок клону пухлини. У випадку мутації регулюючих білків, які зупиняють нерегульований ріст (супресорні гени (наприклад, p53) та втрати здібності продукувати відповідні білки гальмування, клітина починає неконтрольовано ділитися. Мутація або незначна зміна форми молекули призводить до того, що білок не здатний виконувати свою супресивну функцію.

Підведемо підсумки щодо факторів ризику раку молочної залози:

- Раннє настання менархе (до 12 років)
- Пізнє настання менопаузи (після 55 років)
- Пізні перші пологи (після 30 років) або відсутність пологів
- Вік понад 50 років
- Атипова гіперплазія тканини
- Наявність раку молочної залози у кровних родичок
- Мутації генів BRCA-1, BRCA-2
- Рак або доброякісні пухлини молочної залози в анамнезі
- Куріння (активне або пасивне)
- Вживання естрогенів з метою контрацепції чи лікування
- Високий вміст тваринних жирів у продуктах харчування.

Злоякісна трансформація спадковості клітини — це багатоетапний процес функціональної перебудови генетичного апарату, який може бути індукований різноманітними факторами, що дозволяє зробити висновок про те, що це захворювання є мультифакторним захворюванням [19, 29].

1.3. Патогенез раку молочної залози

Розглядається два рівні канцерогенезу раку: на рівні клітини та на рівні органу:

- на рівні клітини — це зміни фенотипу епітелію молочних залоз під регуляторним впливом ендокринних факторів;

- на рівні органу канцерогенез представлений тими змінами, які призводять до утворення дифузних і локалізованих гіперплазій молочних залоз (мастопатії, фіброаденоматоз).

В результаті дії тих чи інших факторів канцерогенезу виникає пошкодження нормальних клітин молочної залози (частіше в протоковому епітелії, рідше — в альвеолах). У відповідь на це спостерігаються відновні процеси, які супроводжуються проліферативними змінами. В процесі проліферації виникають мутації залозистих клітин, внаслідок чого деякі клітини отримують пухлинні характеристики. Клітина вважається злоякісною з моменту, коли внаслідок мутацій вона отримує здатність до інвазивного росту. Після досягнення діаметру пухлини близько 0,5 мм (10^3 клітин) починається процес неоангіогенезу. Пухлина інвазує судини, що проростають в неї. В судинне русло потрапляють клітини пухлини (інтравазація). Ракова пухлина “скидає” в кровonosне русло до 1 млн. злоякісних клітин на добу. Близько 99,9% їх гине. Окремі клітини з током крові або лімфи потрапляють до судин паренхіматозних (чи інших) органів або лімфовузлів, де імплантуються, руйнують інтиму судин та виходять за межі судини (екстравазація). Органами, в які найчастіше метастазує рак молочної залози, є: печінка, легені, кістки, головний мозок, контралатеральні лімфатичні вузли, рідше — контралатеральна молочна залоза, рідше наднирники. Згідно досліджень, метастази в лімфатичні вузли та віддалені метастази розвиваються паралельно. Маніфестація метастатичного ураження лімфовузлів настає, як правило, раніше, ніж маніфестація віддалених метастазів [2].

1.4. Клінічна класифікація злоякісних пухлин

До теперішнього часу застосовується класична класифікація злоякісних пухлин за стадіями. Залежно від розмірів і характеру росту первинної пухлини, поширення її на сусідні органи і тканини, а також від наявності або відсутності регіональних або віддалених метастазів розрізняють чотири стадії захворювання:

Стадія I: Обмежений пухлинний процес без проростання в прилеглі тканини; при відсутності метастазів в регіонарні лімфатичні вузли (при раку молочної залози — пухлина до 2 см в діаметрі без метастазів)

Стадія II: Пухлина невеликих розмірів діаметром більше 2 см з поодинокими метастазами в регіонарні лімфатичні вузли

Стадія III: Пухлина великих розмірів, більше 5 см в діаметрі, з множинними метастазами в регіонарні лімфатичні вузли

Стадія IV: Пухлина будь-яких розмірів з наявністю віддалених метастазів.

Наведена класифікація недостатньо точно визначає характеристики первинної пухлини, наявності регіональних або віддалених метастазів та дозволяє по різному трактувати стадії злоякісного процесу.

Для спрощення роботи була розроблена Міжнародна класифікація пухлин за системою TNM у Франції (1943 по 1952 рр.)

Впровадження уніфікованої класифікації пухлин TNM у всіх країнах світу може зіграти істотну роль в плануванні лікування та в складанні прогнозу; в оцінці результатів лікування; в обміні інформацією між медичними центрами; в однаковому поданні клінічних даних; дозволяє проводити комп'ютерну обробку даних.

Ця класифікація заснована на принципі анатомічного поширення пухлинного процесу і враховує три компоненти:

T (tumor) — поширення первинної пухлини;

N (nodulus) — стан регіонарних лімфатичних вузлів;

М (metastasis) — характеристика віддалених лімфогенних або гематогенних метастазів.

Для детального позначення ступеня поширеності пухлини в системі TNM додаються цифрові і буквенні позначення. Класифікація може бути уточнена після хірургічного втручання і патогістологічного успадкування.

Тому для пухлини будь-якої локалізації існує клінічна (сTNM) класифікація, заснована на даних клінічних, рентгенологічних, ендоскопічних методів дослідження і патогістологічна (рTNM), заснована на даних хірургічного втручання і гістологічного дослідження пухлин.

Символ Т має такі позначення:

TX -недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

Т0 — первинна пухлина не визначена;

Тis — карцинома in situ;

Тis (DCIS) — протокова карцинома in situ;

Тis (LCIS) — часточкова карцинома in situ;

Тis (Paget's) — хвороба Педжета в соску, не асоційована з інвазивною карциномою або карциномою in situ (протоковою або часточковою) паренхіми молочної залози;

Т1 — пухлина до 2-х см у найбільшому вимірі;

Т1а — понад 0,1 см, але до 0,5 см у найбільшому вимірі;

Т1b — понад 0,5 см, але до 1 см у найбільшому вимірі;

Т1с — понад 1 см, але до 2 см у найбільшому вимірі;

Т2 — пухлина від 2 см до 5 см у найбільшому вимірі;

Т3 — пухлина понад 5 см у найбільшому вимірі;

Т4 — пухлина будь-яких розмірів з прямим поширенням на грудну стінку або шкіру (Т4а — з поширенням на грудну стінку; Т4б — з набряком або з виразкуванням шкіри, або із вузлами шкіри тієї ж залози; Т4с — критерії 4а та 4б разом; Т4d — запальна форма раку).

Символ N має позначення:

NX — недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N0 — немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N1 — метастаз(и) у рухомих аксилярних лімфатичних вузлах на стороні ураження;

N2 — метастаз(и) у рухомих аксилярних лімфатичних вузлах з боку ураження, фіксовані поміж собою або з навколишніми структурами, або метастази в інтрамамарні лімфовузли без аксилярних лімфовузлів, що клінічно виявляються;

N3 — метастаз(и) у іпсилатеральних підключичних лімфовузлах (з ураженням чи без, іпсилатеральних інтрамамарних лімфовузлах в поєднанні з ураженням аксилярних лімфовузлів, або метастази в іпсилатеральні надключичні лімфовузли з чи без ураження аксилярних та/або інтрамамарних лімфовузлів).

Символ M має позначення:

MX — недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

MO — немає ознак віддалених метастазів;

cM0 — немає клінічних або радіологічних ознак віддалених метастазів, проте при мікроскопічному дослідженні виявляються пухлинні клітини в крові, що циркулює, кістковому мозку чи в інших нерегіонарних лімфоїдних тканинах розмірами менш, ніж 0,2 мм у пацієнтів без або з симптомами метастазів;

M1 — є віддалені метастази, що визначаються при класичному клінічному дослідженні та/або гістологічно розмірами більше, ніж 0,2 мм.

Залежно від локалізації метастазів категорія M1 може бути доповнена наступними символами: при метастазах в легені — PUL; кістковий мозок — MAR; кістки — OSS; плевра — PLE; печінка — HEP; очеревина — PER; головний мозок — BRA; шкіра — SKI; лімфовузли — LYM; інші — OTH.

У ряді випадків інформація, що стосується первинної пухлини, може бути доповнена символом G (Gradus), що визначає ступінь клітинного диференціювання пухлини.

Можливі значення G такі:

Gx — ступінь диференціювання не може бути встановлена;

G1 — високий ступінь диференціювання;

G2 — середній ступінь диференціювання;

G3 — низький ступінь диференціювання;

G4 — недиференційована пухлина.

До недиференційованим відносять пухлини, що втратили морфологічні орієнтири гістогенезу.

Гістологічно рак молочної залози майже завжди представлений аденокарциномою, рідко зустрічаються — саркоми, та дуже рідко — плоскоклітинні раки.

Гістологічна класифікація раку молочної залози:

1. Неінфільтруючі: внутришньопротоковий рак; дольковий рак.
2. Інфільтруючі: інфільтруючий протоковий рак; інфільтруючий протоковий рак із переважанням внутришньопротокового компонента; інфільтруючий дольковий рак; залозистий рак тощо).
3. Хвороба Педжета (соска).

Наявність чи відсутність резидуальних (залишкових) пухлин після лікування позначається символом R:

RX — недостатньо даних для визначення резидуальної пухлини;

RO — резидуальна пухлина відсутня;

R1 — резидуальна пухлина визначається мікроскопічно;

R2 — резидуальна пухлина визначається макроскопічно.

Встановлена pTNM у конкретного хворого не змінюється протягом усього його життя. [28].

1.5. Клінічні прояви раку молочної залози

Існують три основні клінічні форми раку молочної залози: вузлова форма, дифузна форма та хвороба Педжета.

Вузлова форма є найбільш частою і складає близько 95% серед усіх видів раку молочної залози. Дифузний рак молочної залози (запальна форма, екземоподібний рак, мастітоподібна форма) складає близько 5% серед усіх випадків.

Найбільш рідкісним видом є хвороба Педжета, особливо рак *in situ*, який може виникнути у протоках соска. У більшості випадків ранній рак молочної залози розвивається безсимптомно. Однак у частини випадків пухлини вже можуть бути видимі на мамограмі ще до того, як з'являться клінічні прояви. Для того, щоб виявити клінічні симптоми раку, самим жінкам дуже важливо слідкувати за змінами зовнішнього вигляду, чутливості, форми та структури своїх молочних залоз. Особливо необхідно звертати увагу на такі зміни:

1. Поява нових ущільнень, оскільки у багатьох жінок і у нормі бувають «комковаті» груди. При утворенні, яке пальпується, симптомами вузлової форми є наявність твердих та грубих вогнищ ущільнення з нерівними та нечіткими контурами. Існують також шкірні симптоми вузлового раку молочної залози: над ущільненням при натисканні з'являється зморшкуватість шкіри, площадка чи воронкоподібне втягнення (симптом втягнення шкіри у формі пупка), бугристість, чи поява нових складок.

2. Болючість соска, потовщений сосок, патологічні виділення із соска, втягнення соска, симптом «ракетки» (еліпсоподібна ареолярна область). Ці симптоми можуть зустрічатися як при вузловій, так і при дифузній формі. При раку Педжета виникає виразка соска та ареолярної області.

3. Збільшення залози, а також деформація залози. При дифузній формі виявляють зміни шкіри, залоза стає гарячою, гіперемованою («запальний» рак), залоза може бути набряклою, нагадує шкірку лимона (симптом «лимонної шкірки»).

4. Одним із симптомів раку може бути також усихання сосків. Особливо небезпечним є виділення крові із сосків.

5. Болі у залозі (рідкісний симптом) [6].

1.6. Підходи до діагностики та лікування раку молочної залози

Клінічна діагностика включає фізикальну діагностику: огляд та пальпацію молочних залоз та шляхів регіонарного метастазування. При огляді звертають увагу на візуальні прояви хвороби. Інструментальними методами діагностики стану молочної залози є мамографія та ультразвукове дослідження. Біопсія пухлини є обов'язковим дослідженням до початку лікування, незалежно від стадії. Для діагностики віддалених метастазів застосовуються рентгенологічні дослідження (рентгенографія молочної клітини, комп'ютерна томограма молочної клітини, черевної порожнини, тазу), УЗД черевної порожнини, ізотопні дослідження скелету). Про активність процесу можуть свідчити біохімічні показники крові — лужна фосфатаза, трансамінази, Ca^{2+} (підвищення свідчить про наявність та активний процес метастазів в кістках), креатинін, лактатдегідрогеназа тощо. Пухлинні маркери (CA15.3, PEA) мають діагностичне значення лише у разі їх підвищеного вмісту в крові на етапі первинної діагностики та слугують маркерами ефективності лікування.

Рання діагностика раку молочної залози за допомогою мамографії знижує смертність від цієї патології за рахунок виявлення раку в більш ранніх стадіях, проте на частоту захворюваності не впливає. Рекомендовано проводити мамографію щорічно, починаючи з 40 років. УЗД рекомендується в комплексі лікарського обстеження, починаючи з 20 — 30 років, та в комплексі профілактичних оглядів 1 раз на 3 роки (якщо не має показань для більш частого обстеження). Після 40 років показане щорічне ультразвукове обстеження, бажано перед мамографією. Самообстеження рекомендується, проте не доведено, що воно впливає на своєчасне виявлення раку молочної залози [2].

Лікування раку молочної залози — надзвичайно складне завдання навіть для висококваліфікованого онколога та клінічного фармацевта. Лікування I-II

стадій слід починати з операції. Лікування місцеворозповсюджених форм раку молочної залози має комбінований або комплексний характер. Променеву та цитостатичну терапію застосовують в передопераційному (неoad'ювантному), післяопераційному (ад'ювантному) та самостійному плані (при лікуванні дифузних, запальних форм раку молочної залози). Вибір тактики лікування раку молочної залози залежить передусім від поширеності процесу з урахуванням анатомічної форми росту, гістологічного варіанту, наявності у пацієнта супутньої патології та ін. При III-IV стадіях раку перевага надається хіміо- або гормонотерапії в залежності від індивідуальних особливостей пухлини та віку хворої [2].

Хіміотерапія передбачає застосування різних цитостатиків та їх комбінацій (відповідно моно- та поліхіміотерапія). Показаннями для хіміотерапії є поширення раку молочної залози за межі первинного вогнища, метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, а також віддалені метастази. Хіміотерапія може застосовуватися як у самостійному плані, так і в комплексі з променевими методами лікування, чи в комбінації з хірургічним. Передопераційна (неoad'ювантна) хіміотерапія має на меті зменшення розмірів первинної пухлини, регіонарних метастазів, підвищення радикалізму операції, дає можливість в разі високої чутливості пухлини до хіміотерапії зменшити обсяг операції до органозберігаючої. Післяопераційна (ад'ювантна) хіміотерапія має на меті ерадикацію можливих мікрометастазів [24].

При відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах хворим з гормоночутливими пухлинами і високим ризиком призначається ад'ювантна хіміотерапія + тамоксифен. Аналогічним хворим з низьким ризиком можливе призначення тільки тамоксифену. При відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах хворим з гормонорезистентними пухлинами у разі високого ризику призначається хіміотерапія. Ад'ювантна хіміотерапія найбільш ефективна в пацієнок у пременопаузі з метастазами в пахвові лімфовузли (забезпечує до зниження 5-річної летальності на 30%). Поліхіміотерапія краща за монотерапію, особливо у групі хворих з метастатичним раком. При місцево-

розповсюдженому раку молочної залози показана неoad'ювантна ПХТ з подальшою оцінкою ефекту і рішенням питання про проведення хірургічного лікування, комплексної або комбінованої терапії [6].

При занедбаних формах раку варіантом вибору тактики лікування є хіміотерапія або гормонотерапія як самостійний метод лікування чи у комплексі з променевою терапією [2].

Доведено, що велика кількість рецепторів естрогенів і прогестерону є сприятливим прогностичним фактором перебігу раку молочної залози, у подібних випадках антиестрогенна терапія дозволяє збільшити показники виживання хворих на 60-65%. Позитивна відповідь на гормональну терапію можлива за таких умов: тривалий період без метастазування (понад 5 років), похилий вік, наявність метастазів у кістках, регіонарні метастази і мінімальні метастази в легенях, гістологічні підтвердження злоякісності 1-го і 2-го ступеня, тривала ремісія в результаті попередньої гормонотерапії. Антагоніст естрогенів тамоксифен сприяє затримці настання рецидивів, покращенню виживання і є найбільш прийнятним для хворих в постменопаузі з естроген-позитивною пухлиною. Препарат неефективний або створює слабкий вплив на естроген-негативні пухлини [6].

Всім менструючим жінкам проводиться оваріоектомія або виключення функції яєчників медикаментозно (використання Гозереліну або Дифереліну підшкірно) [35].

Хворим з пухлинами, які не мають рецепторів до естрогенів і прогестерону, а також хворим з симптоматичними метастазами у внутрішні органи або при наявності резистентності до гормонотерапії, повинна проводитись хіміотерапія [6].

Слід пам'ятати, що: якщо лікування розпочато в доклінічній стадії, стійке виліковування спостерігається майже в 100% хворих, при I стадії воно коливається від 85 до 95%, II стадія дає змогу досягти успіху в 50 — 60 % хворих; тривале виліковування у хворих III стадії не перевищує 30%. За умови генералізації процесу (IV стадія) можливий лише тимчасовий успіх. 5-річне

виживання складає при I стадії близько 96%, при IIА — близько 90%, IIВ — близько 80%, при IIIА — близько 87%, при IIIВ — близько 67% [2].

Висновки: основними клінічними проявами ранніх стадій захворювання є наявність ущільнення, що пальпується у тканині молочної залози, поява болючості під час менструації, дискомфорт при фізичних вправах, виділення із соска; при прогресуванні процесу з'являються симптоми втягнення шкіри, соска, симптом «площадки» тощо. По даним Американської асоціації мамологів, у 96% випадків присутні порушення менструального циклу;

своєчасне лікування з дотриманням належних вимог терапії; виконання усіх рекомендацій медичного та фармацевтичного персоналу є запорукою успіху та стійкого виліковування/регресії злоякісної пухлини.

РОЗДІЛ II

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Аналіз схем поліхіміотерапії для лікування раку молочної залози

Згідно статистичних даних, в теперішній час серед злоякісних новоутворень рак молочної залози займає перше місце серед усіх злоякісних новоутворень у жінок, а саме в Харківській області займає перше місце за смертністю, в тому числі жінок репродуктивного віку.

Щорічно в усьому світі ця форма раку діагностується більше ніж в 1 млн осіб, більшість з яких згодом гинуть [33, 39].

Для лікування раку молочної залози використовуються стандартні схеми лікування, за якими розраховують конкретну дозу хіміопрепарату для кожного онкохворого, залежно від таких показників тіла як вага та зріст (подальший розрахунок площі поверхні тіла кожного пацієнта):

$$ППТ(m^2) = \sqrt{(вага(кг) \times зріст(см) \div 3600)} \quad (2.1)$$

Але, якщо площа поверхні тіла пацієнта перевищує 2 м², розрахунок дози роблять на 2 м².

Лікування проводять курсами, між якими витримується перерви згідно схем, затверджених протоколом лікування.

Основним показником ефективності лікування є подовження життя пацієнта, тому для оцінки лікувального ефекту розроблені критерії належних суб'єктивних (зменшення або зникнення болі, зміна маси тіла, зміна статусу пацієнта згідно шкали оцінки стану пацієнта за критеріями Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)) та об'єктивних ефектів (зменшення пухлини та метастазів) [28].

В міжнародних клінічних випробуваннях використовується шкала за методикою RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). За нею, пухлини оцінюються, як вимірювані (20 мм та більше — при стандартному дослідженні, 10мм — при використанні комп'ютерної томографії), або невимірю-

вані (менше розмірів, які вказано вище). Вимірюють найбільший діаметр 5 вогнищ ураження (до 2 в одному органі або до 5 в різних органах). Сума діаметрів до лікування розглядається як базовий показник та після лікування розглядається для зрівняння після отримання лікування [28].

Критеріями ефективності за цією шкалою є:

- повний ефект — зникнення всіх вогнищ ураження на строк не менше 4 тижнів;
- частковий ефект — зменшення вогнищ на 30% та більше;
- прогресія — збільшення на 20% найменшої суми вогнищ ураження або реєстрація нових вогнищ;
- стабілізація — зменшення відсутнє, достатнього для оцінки як частковий ефект, або збільшення, яке можна оцінити як прогресію.

Особлива увага приділяється оцінці якості життя пацієнта (QL — Quality of life) під час проведення хіміотерапії та оцінюється за допомогою спеціального анкетування з питаннями під час лікування.

В першу чергу, ефективність та переносимість лікарських засобів та режимів є головною вимогою для рекомендації в повсякденну практику та впроваджуються на основі рандомізованих клінічних досліджень та їх аналізу [28].

Терапію починають з основного переліку схем медикаментозного лікування, але якщо перша схема не приносить задовільних результатів, тоді її змінюють на другу або третю. Додатковий перелік схем майже не використовують, тому що не завжди лікарня може бути забезпечена «унікальними» лікарськими засобами, тому використовують ці схеми лише для тих пацієнтів, які самі можуть придбати коштовні ліки за власний кошт або спеціальне замовлення.

Тому на основі 100 історій хвороб було проведено дослідження доцільності призначення тієї чи послідууючої схеми: через відсутність клінічного ефекту, пролонгацією процесу або побічною дією, яка зумовлює заміну препарату. Згідно з цього, при відсутності регресії/стабілізації процесу, наявності ускладнень, погіршення стану пацієнта лікарем призначається інша схема, яка підходить для даного індивідуального випадку. На основі яких критеріїв приймається рішення, представлено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Схеми хіміотерапії згідно протоколу лікування

Схема лікування	Препарати та дозування	Примітки
1	2	3
Основні схеми лікування		
CMF	Циклофосфамід — 600 мг/м ² в/в, 1 день; Метотрексат — 40 мг/м ² в/в, 1 день; Флуороурацил — 600 мг/м ² в/в, 1 день.	Інтервал між курсами 21 день, до 6 курсів. Класична схема для ад'ювантної (післяопераційної) терапії
АС	Доксорубіцин — 60 мг/м ² в/в, 1 день; Циклофосфамід — 600 мг/м ² в/в, 1 день.	Інтервал між курсами 21 день; ад'ювантно 4 курси. Перший режим, який прийшов на зміну ад'ювантній схемі CMF. 4 курси АС еквівалентні 6 курсам CMF. При рівній ефективності схема АС дозволяє скоротити як кількість введення цитостатиків, так й тривалість лікування
ФАС	Циклофосфамід — 500 мг/м ² в/в, 1 день; Доксорубіцин — 50 мг/м ² в/в, 1 день; Флуороурацил — 500 мг/м ² в/в, 1 день.	Інтервал між курсами 21 день Схема рекомендована хворим з високим ризиком розвитку рецидиву
Схеми лікування, які містять паклітаксел: P PD	Паклітаксел 175-200 мг/м ² в/в, 1 день Доксорубіцин 50-60 мг/м ² в/в, 1 день; Паклітаксел 175-200 мг/м ² в/в, 1 день.	Інтервал між курсами 21 день; + супутня терапія колонієстимулюючими факторами на 2 день Застосовуються у хворих з резистентністю до антрациклінів

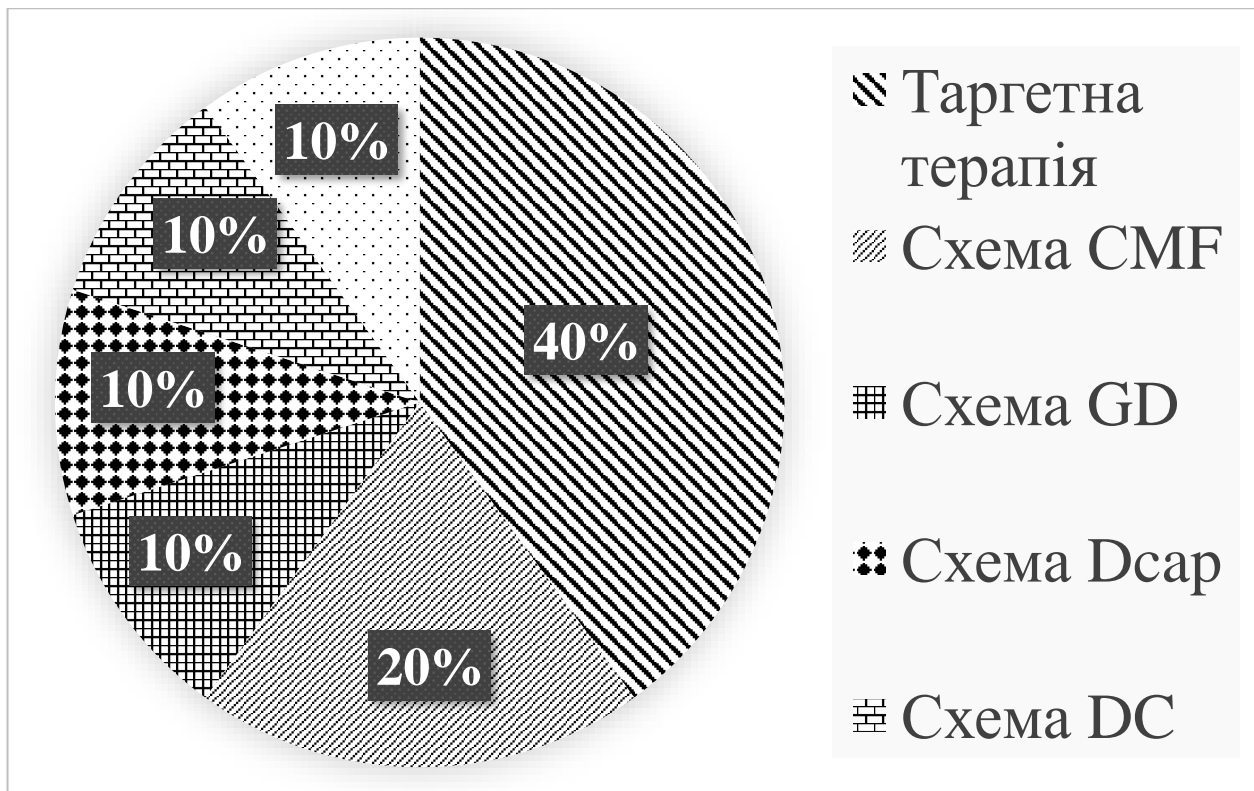
1	2	3
<p>Схеми лікування, які містять доцетаксел:</p> <p>DC</p> <p>DD</p> <p>TAC</p> <p>DCap</p>	<p>Доцетаксел 60-100 мг/м² в/в, 1 день.</p> <p>Доцетаксел 75 мг/м² в/в, 1 день; Циклофосфамід — 600 мг/м² в/в, 1 день</p> <p>Доксорубіцин 50-60 мг/м² в/в, 1 день; Доцетаксел 75 мг/м² в/в, 1</p> <p>Доксорубіцин 50 мг/м² в/в, 1 день; Циклофосфамід — 500 мг/м² в/в, 1 день; Доцетаксел 75 мг/м² в/в, 1 день.</p> <p>Доцетаксел 75 мг/м² в/в, 1 день; Капецитабін 1000 або 1250 мг/м², двічі на день, перорально, 1-14 дні.</p>	<p>Кожні 3 тижні</p> <p>Інтервал між курсами 21 день, ад'ювантно 4 курси</p> <p>Інтервал між курсами 21 день, до 8 курсів;</p> <p>Інтервал між курсами 21 день, ад'ювантно 6 курсів. Висока активність схем у хворих, з метастазами в печінку (що є негативним прогностичним фактором); є препаратом вибору у хворих з резистентністю до антрациклінів</p>
<p>Схеми лікування, що містять Гемцитабін</p> <p>GP</p> <p>GD</p>	<p>Гемцитабін 1250 мг/м² в/в 1, 8 дні.</p> <p>Гемцитабін 1250 мг/м² в/в, 1, 8 дні; Паклітаксел 175 мг/м² в/в, 1 день.</p> <p>Гемцитабін 1000 мг/м² в/в 1, 8 дні; Доцетаксел 75 мг/м² в/в, 1 день.</p>	<p>Кожні 3 тижні.</p> <p>Рекомендується для лікування хворих метастатичним раком молочної залози, які попередньо отримували антрацикліни.</p> <p>Антиметаболіт, який має високу ефективність та добру переносимість порівняно з таксанами та антрациклінами, також може використовуватися у випадку резистентності до них</p>

1	2	3
<p>Схеми лікування, що містять Вінорельбін</p> <p>VG</p>	<p>Вінорельбін 25 мг/м² в/в, 1 день або Вінорельбін 30 мг/м² в/в, 1 день;</p> <p>Вінорельбін 25-30 мг/м² в/в, 1, 8 день; Гемцитабін 1000 або 1200 мг/м² в/в 1, 8 дні</p>	<p>Вводять кожного тижня до 16 тижнів або вводять кожного тижня, після 13 тижнів вводять кожні 2 тижні до прогресування процесу.</p> <p>Кожні 3 тижні до 6 курсів.</p> <p>Застосовуються у хворих з прогресією після проведених стандартних схем хіміотерапії</p>
<p>Схеми лікування, що містять Капецитабін</p> <p>Cap</p>	<p>Капецитабін 1000 або 1250 мг/м², двічі на день, перорально 1-14 дні або Капецитабін 650 мг/м², двічі на день, перорально 1-21 дні</p>	<p>Кожні 3 тижні</p> <p>При прийомі в організмі утворюється концентрація еквівалентна введенню 5-флуороурацила та застосовується при прогресії після проведених стандартних схем лікування</p>
<p>Схеми лікування на основі таргетної терапії</p> <p>TD</p>	<p>Трастузумаб — 4 мг/кг в/в 90 хв інфузія, 1 день; — 2 мг/кг в/в 30 хв інфузія. Початкова доза 4 мг/кг, наступні введення по 2 мг/кг щотижня або Трастузумаб — 8 мг/кг в/в 90 хв інфузія, 1 день; — 6 мг/кг в/в 90 хв інфузія День перший, початкова доза 8 мг/кг, наступні введення по 6 мг/кг, кожні 3 тижні</p> <p>Трастузумаб — 4 мг/кг в/в 90 хв інфузія, 1 день; — 2 мг/кг в/в 30 хв інфузія. 1 День початкова доза 4 мг/кг, наступні введення по 2 мг/кг щотижнево.</p>	<p>Щотижня</p> <p>Кожні 3 тижні</p> <p>Трастузумаб вводиться щотижнево</p>

1	2	3
<p>TP</p> <p>TCap</p> <p>PB</p>	<p>Доцетаксел 100 мг/м² в/в, 1 день.</p> <p>Трастузумаб — 4 мг/кг в/в 90 хв інфузія, 1 день; — 2 мг/кг в/в 30 хв інфузія.</p> <p>Паклітаксел 175 мг/м² в/в 2 день. 1 День початкова доза 4 мг/кг, наступні введення по 2 мг/кг щотижнево.</p> <p>Трастузумаб -6 мг/кг в/в 30 хв інфузія, 1 день; Капецитабін 1250 мг/м², двічі на день</p> <p>Паклітаксел 90 мг/м² в/в, 1, 8, 15 дні; Бевацизумаб 10 мг/кг 1, 15 день.</p>	<p>Доцетаксел вводиться кожні 3 тижні</p> <p>Паклітаксел вводять кожні 3 тижні до 6 курсів. Кожні 3 тижні, до прогресування процесу або вираженої токсичності.</p> <p>Капецитабін перорально 1-14 дні.</p> <p>Повторне введення кожні 4 тижні до прогресування процесу або вираженої токсичності. Здійснюють цитостатичну дію, що зумовлює їх комбінації з іншими протипухлинними засобами. Схеми на основі трастузумаба застосовуються тільки у хворих з HER-2 позитивним раком молочної залози, що асоціюється з агресивним процесом хвороби та високою смертністю. Бевацизумаб застосовується у хворих з відсутністю клінічної відповіді на лікування трастузумабом</p>

1	2	3
Інгібітори резорбції кісткової тканини (бісфосфонати):	Золедронова кислота 4 мг в/в (15 хв введення); Памідронова кислота 90 мг в/в протягом 2-4 годинної інфузії; Ібандронова кислота 6 мг в/в протягом 60 хвилин. Можливий пероральний прийом Ібандронової кислоти (50 мг) або Клодроновної кислоти (400 мг).	При наявності метастатичного ураження кісток скелету інгібують резорбцію кісткової тканини, знижують рівні кальцію та фосфору в крові та їх виведення з сечею
Додаткові схеми лікування (використовуються при достатньому матеріально-технічному забезпеченні)		
ЕС	Епірубіцин — 75 мг або 90 мг або 120 мг/м ² 1 день; Циклофосфамід — 600 мг/м ² 1 день;	Інтервал між курсами 21 день (або кожні 2 тижні із застосуванням колонієстимулюючого фактору на 2 день) Володіє меншою кардіотоксичністю, що зменшує розвиток серцевої недостатності, також має менший розвиток токсичних ефектів, таких як:алопеція, нудота, рвота порівняно з доксорубіцином, але демонструє одночасно високу ефективність
ФЕС	Флуороурацил -500-600 мг/м ² 1 день; Епірубіцин — 50-100 мг/м ² 1 день; Циклофосфамід — 500-600 мг/м ² 1 день.	Інтервал між курсами 21 день (або кожні 2 тижні із застосуванням колонієстимулюючого фактору) Має меншу вірогідність та прояв побічної дії, ніж у доксорубіціна
	Лапатиніб — 1250 мг перорально кожного дня; Капецітабін — 1000 мг/м ² двічі на день перорально 1-14 дні.	Лікування Капецітабіном проводять кожні 3 тижня Початкова доза 4 мг/кг, наступні введення по 2 мг/кг щотижня

1	2	3
	<p>Лапатиніб — 1000 мг перорально кожного дня;</p> <p>Трастузумаб — 4 мг/кг в/в 90 хв інфузія, 1 день; — 2 мг/кг в/в 30 хв інфузія</p>	<p>Лапатиніб застосовується при розвитку резистентності до трастузумабу, має зручний пероральний прийом, добре переноситься, в комбінаціях має високу протипухлинну активність</p>
	<p>Еверолімус 10 мг перорально щоденно; Екземестан 25 мг перорально щоденно.</p>	<p>Застосовують до прогресування хвороби або вираженої токсичності</p> <p>Застосовується у пацієнок з попередньою гормонорезистентністю до інгібіторів ароматази</p>
	<p>Пертузумаб початкова доза 840 мг в/в 60 хв інфузія в 1 день курсу, потім через 3 тижні по 420 мг в/в 30-60 хв.;</p> <p>Трастузумаб — 8 мг/кг в/в 90 хв інфузія, 2 день; — 6 мг/кг в/в 90 хв інфузія.</p> <p>Пертузумаб початкова доза 840 мг в/в 60 хв інфузія в 1 день курсу, потім через 3 тижні по 420 мг в/в 30-60 хв. Доцетаксел 75 мг/м² в/в, 2 день. Кожні 3 тижні. Доцетаксел вводять до 6 курсів.</p>	<p>Інфузії кожні 3 тижні</p> <p>Має більшу ефективність відносно стандартної схеми хіміотерапевтичного лікування, проявляє високу ефективність в комбінаціях з іншими цитостатичними засобами або при застосуванні одного з таргетних препаратів</p>



Діаграма 1. Аналіз спеціалізованого лікування.

Згідно з цим було проаналізовано 10 історій хвороб пацієнтів з різними схемами лікування раку молочної(грудної) залози КНП «Обласний центр онкології» м. Харкова. Під час дослідження оцінювалась відповідність галузевим стандартам та клінічним настановам, які затверджені Державним експертним центром МОЗ України та використовуються при лікуванні раку молочної(грудної) залози, перевірялась належність лікарських засобів до Державного формуляру ЛЗ України, проводилась клініко-фармакологічна оцінка потенційної побічної дії кожної окремої схеми хіміотерапії та розраховували ціну повного курсу лікування із застосуванням тієї або іншої схеми. Результати аналізу схем лікування, які застосовуються в КНП «Обласний центр онкології» м. Харкова представлено на діаграмі 1 та в таблиці 2.2.

До дослідження були включені переважно люди середнього віку: від 28 до 44 років — 30%, від 44 до 60 — 70%; 80% пацієнтів — жіночої статі, 20% пацієнтів — чоловічої. Серед пацієнтів хворі з проявами алергії на медикаменти відсутні; під час проведення лікування алергічні прояви не реє-

струвалися. Всі досліджувані були відібрані за однаковою площею маси тіла для раціональної оцінки проведеної терапії.

Спеціалізоване лікування приймали 100% проаналізованих хворих, з них (діаграма 1, таблиця 2.2) :

- пацієнти, у яких пухлина не має рецепторів стероїдних гормонів, HER2 (тричі негативна пухлина) приймали цитотоксичну хіміотерапію (60%): схему CMF (циклофосфамід, метотрексат, флуороурацил) приймало 20%, схему PD (паклітаксел, доксорубіцин) — 10%; схему DC (доксорубіцин, циклофосфамід) — 10%; схему DCap (доцетаксел, капецитабін) — 10%; схему GD (гемцитабін, доцетаксел) — 10%;

- пацієнти з гормоночутливими пухлинами, які мають рецептори естрогену/прогестерону (80%) отримували гормональні засоби похідні летрозолу/анастрозолу — летромара/анатеро відповідно; інші 20% отримували нестероїдний антагоніст естрогену — тамоксифен. Серед них 30% отримували супутню терапію бісфосфонатами — золедронова/ібадронова кислоти;

- пацієнти, пухлина яких характеризується гіперекспресією HER-2, отримували таргетну терапію на основі трастузумаба (тразімера) — 40%.

Отже, до першої основної схеми (схема CMF), з якої починають лікування, включено антинеопластичний засіб — циклофосфамід, який є похідним класу оксазафосфоринів; активація його відбувається за допомогою мікросомальних ензимів у печінці, де він перетворюється на 4-гідрокси-циклофосфамід, який знаходиться у рівновазі з його таутомером — альдофосфамідом, які піддаються конверсії в неактивні та активні метаболіти (фосфораміду іприт і акролеїн); цитотоксична дія базується на взаємодії між його алкілюючими метаболітами і ДНК, що призводить до розриву та перехресного з'єднання поперечних зв'язків ниток ДНК та ДНК-білків; у клітинному циклі сповільнюється перебіг фази G2; цитотоксична дія неспецифічна для фази клітинного циклу, але специфічна для всього клітинного циклу. Також до схеми входить:

- метотрексат — антинеопластичний засіб, антиметаболіт, структурний аналог фолієвої кислоти; основною фармакотерапевтичною дією інгібування

синтезу ДНК та РНК, тімідилату та білку в результаті зв'язування з дегідрофолатредуктазою, що перешкоджає відновленню дегідрофолату в активний тетрагідрофолат. Проявляє дію в S-фазі клітинного циклу [9, 10].

- флуороурацил — антинеопластичний засіб, антиметаболіт, структурний аналог піримідину. Його фармакотерапевтичною дією є порушення синтезу ДНК і інгібування поділу клітин; сам флуороурацил не має антинеопластичної активності, протипухлинна дія проявляється в організмі після ферментної трансформації флуороурацилу в фосфорильовані форми — 5-фторуридин і 5-фтордезоксифторуридин). Для цієї схеми характерні загальні токсичні побічні явища (нудота, блювання, цитопенія, алопеція), але й органоспецифічні ураження (порушення функції сечової системи, печінки, серцеві порушення), флебіти у місці введення препаратів [9, 10].

Друга схема відрізняється від попередньої відсутністю метотрексату та флуороурацилу, але додавання доксорубіцину (схема АС).

Доксорубіцин — цитотоксичний антибіотик антраціклінового ряду. Взаємодіючи з ДНК, утворює вільні радикали, а також безпосередньо впливає на мембрану клітин з пригамуванням синтезу нуклеїнових кислот. Клітини чутливі до препарату в фазах S та G2. Цей препарат відрізняється високим ступенем кардіотоксичності та імуносупресії, тому контроль безпеки цієї схеми ПХТ повинен проводитись із застосуванням інструментальних методів дослідження (моніторингу ЕКГ), а також регулярним дослідженням складу периферійної крові [9, 10].

До наступної схеми (схема PD) безпосередньо входить паклітаксел, але окрім цього схема містить доксорубіцин, що зумовлює низку побічних ефектів, у тому числі вплив на стан периферійної крові та подальшу імуносупресію та вимагає супутнього використання колонієстимулюючих факторів.

Паклітаксел — антинеопластичний та імуномодулюючий засіб, алкалоїд рослинного походження, який отримують напівсинтетичним шляхом з рослини *Taxus Vaccata* Механізм дії пов'язаний зі здатністю стимулювати збірку

мікротрубочок з дімерних молекул тубуліна, стабілізувати їх структуру та пригнічувати динамічну реорганізацію в інтерфазі, що й порушує мітотичну функцію клітини [9, 10].

Наступна схема містить в собі доцетаксел та капецитабін, який приймають per os два тижні двічі на день (схема DCap).

Доцетаксел — протипухлинний засіб рослинного походження, стабілізує мікротрубочки, пригнічуючи їх розпад, що призводить до зниження концентрації вільного тубуліну та порушенню фази мітозу та міжфазних процесів.

Капецитабін — антинеопластичний засіб, антиметаболіт, структурний аналог піримідину; попередник цитотоксичної сполуки — 5-флуорорурцилу (5-ФУ); активується у тканині пухлини та оказує на неї селективну цитотоксичну дію. Під дією пухлинного антигенного фактору тімідінфосфорилази, активність якого в пухлині в 4 рази вище, ніж в здоровій тканині він перетворюється в 5-ФУ, в результаті чого його вміст в пухлині перевищує його рівень в здорових тканинах, тим самим зменшується системна дія 5-ФУ на здорові тканини. Для схеми характерні органо-специфічні ураження (гепатотоксична дія, шлунково-кишкові кровотечі, серцеві ураження), астенія, нудота та блювання, також має місце долонно-підшвенний синдром, характерний для капецитабіну, що характеризується наявністю лусочок на шкірі долоней, стоп, іноді голови. Окрім косметичного дефекту додаткового втручання не вимагає, в тяжких випадках можливе використання декспантенолу [9, 10].

До наступної схеми входить гемцитабін та доцетаксел (схема GD). Доцетаксел використовується при відсутності ефекту від лікування схемою з паклітакселом.

Гемцитабін — антинеопластичний засіб, структурний аналог піримідину, який має клітинно-фазову специфічність, знищуючи клітини, що проходять фазу синтезу ДНК (S-фаза), за певних умов блокує проходження клітин через межу фази G1/S; є піримідиновим антиметаболітом, метаболізується внутрішньоклітинно під впливом нуклеозидкінази до активних дифосфатних і трифосфатних нуклеозидів, що зумовлено інгібуванням синтезу ДНК двома

активними метаболітами-дифосфатним і трифосфатним нуклеозидами; це призводить до повного інгібування подальшого синтезу ДНК (приховане закінчення ланцюга) і запрограмованої загибелі клітини (апоптоз) [9, 10].

Далі розглядається схема лікування на основі таргетної терапії (монотерапія трастузумабом). Лікування завжди починають з навантажувальної дози, і складає 8 мг/кг і завжди перевищує підтримувальну 6 мг/кг (тривалість першого введення 90 хвилин, подальші введення можна проводити за 45 хвилин, але тільки при добрій переносимості першого введення), під час якої ретельно спостерігають стан пацієнта. Частіше для цієї схеми лікування характерна кардіотоксична дія та іммуносупресія, що вимагає ретельного моніторингу ЕКГ, УЗД серця та контролю клінічного аналізу крові.

Трастузумаб — антинеопластичний засіб, рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, які специфічно зв'язується з позаклітинним доменом білка епідермального фактору росту людини (HER-2); інгібує проліферацію пухлинних клітин людини з гіперекспресією HER2; є медіатором антитілозалежної клітинної цитотоксичності [9, 10].

Серед гормональних препаратів використовувалися:

- летромара (летрозол) — антагоніст гормонів; нестероїдний інгібітор ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену); протипухлинний; засіб, що застосовується для гормональної терапії у випадках, коли ріст пухлинної тканини залежить від наявності естрогенів. Дія полягає в пригніченні синтезу естрогену в периферичних тканинах [9, 10];

- анатеро (анастрозол) — антагоніст гормонів та споріднений засіб; інгібітор ароматази, який є потужним та високоселективним нестероїдним інгібітором ароматази; у жінок у постменопаузальному періоді естрадіол продукується шляхом перетворення у периферійних тканинах андростендіону в естрон за допомогою комплексу ферменту ароматази, естрон далі перетворюється на естрадіол; зниження рівня циркулюючого естрадіолу виявляє терапевтичний

ефект у жінок, хворих на рак молочної залози; не має прогестагенної, андрогенної або естрогенної активності, не впливає на секрецію кортизолу та альдостерону [9, 10];

- тамоксифен — антагоніст гормонів, антиестрогенний засіб, є потужним нестероїдним антагоністом естрогенів, може мати часткові або повні агоністичні властивості, залежно від тканин організму; у людини спостерігається переважно антиестрогенний ефект, який пояснюється зв'язуванням тамоксифену з гормонзв'язувальним доменом рецептора естрогенів і блокуванням дії естрадіолу [10, 28, 31].

При наявності метастатичного ураження кісток скелету також внутрішньовенно застосовувались «Інгібітори резорбції кісткової тканини» (бісфосфонати): Золедроновна кислота 4 мг в/в (15 хв введення); Ібандроновна кислота 6 мг в/в протягом 60 хвилин. Ці засоби впливають на структуру та мінералізацію кісток, є потужними інгібіторами кісткової резорбції, препарати зменшують біль у кістках та ймовірну вірогідність патологічних переломів.

Внаслідок тяжких токсичних явищ, які проявляються нудотою, блювотою, загальною слабкістю та швидко розвиваються, тривають деякий час (від кількох днів до місяців) та мали місце у 100% хворих, які отримували терапію антинеопластичними засобами (окрім таргетної терапії) треба проводити із застосуванням протиemetичних засобів (осетрон, ондансетрон, еметон, юнорм). Слід зазначити, що при прийомі цих препаратів заздалегідь, під час проведення та тиждень після проведення хіміотерапевтичного лікування (курс 5-7 днів) токсичні явища проявлялися значно менше, ніж при одноразовому прийомі цих препаратів тільки під час введення. Це покращувало життя хворого через зменшення побічної дії від лікування, але потребувало підвищення витрат на лікування (зазвичай, використання трьох ампул препарату Юнорм коштувало 81,6 грн., а використання нового способу, що полягає в використанні чотирнадцяти ампул коштувало 380,8 грн., де різниця застосування нового способу складає приблизно 4,6 рази).

Тяжка гематотоксичність потребує контролю складу периферійної крові, кістково-мозкового кровотворення та мала місце у 80 % хворих, що спонукає застосування колонієстимулюючих засобів при значенні абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, розрахунок якої проводився за формулою:

$$\text{АКН} = \text{Заг.кількість нейтрофілів} \times \text{кількість лейкоцитів} \div 100 \quad (2.2).$$

В 40% хворих мали місце ураження слизових оболонок, в т.ч. кишківника, що потребувало застосування протидіарейних препаратів, при значній дегідратації (лише 10 % хворих) — інфузійна терапія з використанням сольових розчинів.

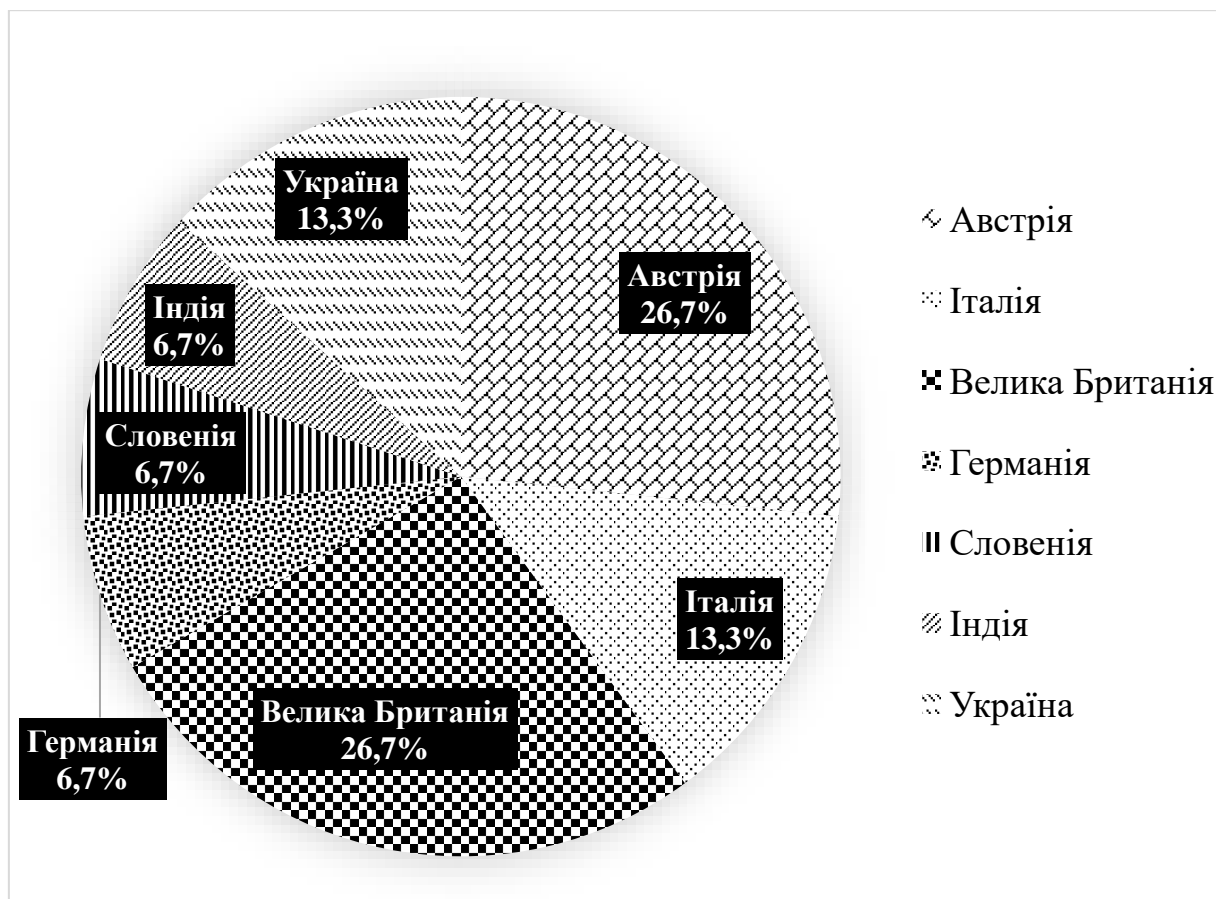
В 40% випадків у хворих спостерігалось ураження печінки, підвищення рівня біохімічних показників, що потребувало застосування гепатопротекторів (досліджувалась ефективність терапії з призначенням гепатопротекторів за 5 днів та під час проведення антинеопластичної терапії для попередження цієї побічної дії, але це не дало позитивного результату, тобто частота її виникнення залишилася незмінною; зросла тільки витрата на лікування хворого порівняно з відсутністю призначення гепатопротекторів або призначення тільки після виявлення побічного ефекту).

На основі лікування таргетними препаратами основними побічними ефектами були: зміна периферійного складу крові (слід зазначити, що з 80% хворих з цим побічним явищем при лікуванні на основі таргетної терапії лише 20 % мали цю побічну дію порівняно з іншими цитостатичними засобами) та кардіотоксичність, яка склала 5 % (завдяки одночасному

призначенню кардіологічних засобів та ретельним контролем стану серцево-судинної системи).

Пацієнти з гормон-рецептор позитивним раком молочної залози в якості гормональної терапії отримували гормональні засоби похідні летрозолу/анастрозолу — летромара/анатеро відповідно; також нестероїдний антагоніст естрогену — тамоксіфен.

Додаткові схеми лікування не використовувалися.



Діаграма 2. Розподіл застосовуваних препаратів згідно виробників.

Більшість препаратів (86,7%) представлені закордонними виробниками: 6,7% — Німеччина (Ендоксан (Циклофосфамід) Вахтер); 26,7% -Австрія (Метотрексат-Ебеве, 5-фторурацил-Ебеве, Доксорубіцин-Ебеве, Доцетаксел-Ебеве); 13,3% — Італія (Паклітаксел-Віста Актавіс, Ібадренова кислота-Віста); 6,7 % — Словенія (Капецитабін- КРКА); 6,7 % — Індія (Гемтеро (Гемцітабін; Анатеро); 26,7% — Велика Британія (Тразимера); вітчизняними

виробниками представлено: 13,3 % — Летромара-Фармак (Україна), Золедронна кислота-Фармекс (Україна).

2.2. Розрахунок вартості сучасних схем поліхіміотерапії раку молочної залози

Розрахунки проводились з попередньою вибіркою пацієнтів за однаковою площею тіла для більш об'єктивних результатів та їх аналізу. Порядок розрахунку представлено на схемі 1. Порівняльні результати розрахунку вартості представлено в таблиці 2.2.

1) **Схема CMF:** $608,22 + 230,66 + 647,35 = 1486,23$ грн.

Циклофосфамід = $600 \times 1,90 = 1140$ мг

Метотрексат = $40 \times 1,90 = 76$ мг;

5-флуороурацил = $600 \times 1,90 = 1140$ мг;

$1140 \div 200 = 5,7$ уп. ≈ 6 уп.;

$76 \div 50 = 1,52$ уп. ≈ 2 уп.;

$1140 \div 250 = 4,56$ уп. ≈ 5 уп.;

$101,37 \times 6 = 608,22$ грн.

$115,33 \times 2 = 230,66$ грн.

$129,47 \times 5 = 647,35$ грн.

2) **Схема DC:** $608,22 + 1662,78 = 2271,00$ грн.

Циклофосфамід = $600 \times 1,90 = 1140$ мг

Доксорубіцин = $60 \times 1,90 = 114$ мг;

$1140 \div 200 = 5,7$ уп. ≈ 6 уп.;

$114 \div 50 = 2,28$ уп. ≈ 3 уп.;

$101,37 \times 6 = 608,22$ грн.

$554,26 \times 3 = 1662,78$ грн.

3) **Схема PD:** $4523,09 + 1662,78 = 6185,87$ грн.

Паклітаксел = $200 \times 1,90 = 380$ мг

Доксорубіцин = $60 \times 1,90 = 114$ мг;

$380 \div 30 = 12,7$ уп. ≈ 13 уп.;

$114 \div 50 = 2,28$ уп. ≈ 3 уп.;

$347,93 \times 13 = 4523,09$ грн.

$554,26 \times 3 = 1662,78$ грн.

4) **Схема DCap:** $2316,88 + 5261,48 = 7578,36$ грн.

Доцетаксел = $75 \times 1,90 = 142,50$ мг;

Капецитабін = $1250 \times 1,90 = 2375$ мг $\times 2 \times 14 = 66500$ мг $66500 \div 500 = 133$ табл.; 3

$142,50 \div 80 = 1,78$ уп. ≈ 2 уп.;

$1158,44 \times 2 = 2316,88$ грн.

$9,56 \times 133 = 5261,48$ грн.

5) **Схема GD:** $6297,17 + 2316,88 = 8614,05$ грн.

Гемцитабін = $1000 \times 1,90 = 1900$ мг $\times 2 = 3800$ мг;

Доцетаксел = $75 \times 1,90 = 142,50$ мг;

$3800 \div 200 = 19$ уп.;

$142,50 \div 80 = 1,78$ уп. ≈ 2 уп.;

$331,43 \times 19 = 6297,17$ грн.

$1158,44 \times 2 = 2316,88$ грн.

б) **Схема на основі таргетної терапії:** 16069,76 грн.

Трастузумаб (Тразімера) = 8×74 кг = 592 мг

$592 \div 150 = 3,946$ уп. ≈ 4 уп.;

$4017,44 \times 4 = 16069,76$ грн

Схема 1. Розрахунок вартості поліхіотерапії.

Примітка: Площа тіла пацієнтів однакова: ППТ(м²) $\approx 1,90$ м²

Таблиця 2.2

Порівняльна фармакотерапевтична характеристика і вартість схем лікування раку молочної(грудної) залози

Схема, яка застосовується при лікуванні	Препарати та їх дозування	Особливості застосування	Ціна за препарат та його дозування	Вартість лікування призначеною схемою (на 1 курс)
СМФ (циклофосфамід, метотрексат, 5-флуороурацил)	Циклофосфамід -600 мг/м ² в/в, 1 день; Метотрексат — 40 мг/м ² в/в, 1 день; Флуороурацил — 600 мг/м ² в/в, 1 день.	Інтервал між курсами 21 день, до 6 курсів	101,37 грн (200 мг) 115,33 грн (50 мг) 129,47 грн (250 мг)	1486,23 грн.
ДС (доксорубіцин, циклофосфамід)	Доксорубіцин — 60 мг/м ² в/в, 1 день; Циклофосфамід — 600 мг/м ² в/в, 1 день.	Інтервал між курсами 21 день; ад'ювантно 4 курси	554,26 грн (50 мг) 101,37 грн (200 мг)	2271,00 грн
Схема лікування, що містять Паклітаксел РД (паклітаксел, доксорубіцин)	Доксорубіцин — 50-60 мг/м ² в/в, 1 день; Паклітаксел 175-200 мг/м ² в/в, 1 день.	Інтервал між курсами 21 день; Паклітаксел вводиться 3-х годинною або 24 годиною інфузією	554,26 грн (50 мг) 347,93 грн (30 мг)	6185,87 грн.

Схема, яка застосовується при лікуванні	Препарати та їх дозування	Особливості застосування	Ціна за препарат та його дозування	Вартість лікування призначеною схемою (на 1 курс)
Схема лікування, що містять Доцетаксел DCap (доцетаксел, капецитабін)	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в, 1 день; Капецитабін 1000 або 1250 мг/м ² , двічі на день, перорально, 1-14 дні.	Кожні 3 тижні. Інфузія проводиться протягом 1 години	1158,44 грн (80 мг) 39,56 грн (500 мг)	7578,36 грн.
Схема лікування, що містять Гемцитабін GD (гемцитабін, доцетаксел)	Гемцитабін 1000 мг/м ² в/в 1, 8 дні; Доцетаксел 75 мг/м ² в/в, 1 день	Інфузія протягом 30 хв. Інфузія протягом 1 години Вводять кожні 3 тижні. Рекомендується для лікування хворих метастатичним РМЗ, які попередньо отримували антрацикліни	331,43 грн (200 мг) 1158,44 грн (80 мг)	8614,05 грн.
Схема лікування на основі таргетної терапії (трастузумаб)	Трастузумаб — 8 мг/кг в/в 90 хв інфузія, 1 день; — 6 мг/кг в/в 90 хв інфузія	День перший, початкова доза 8 мг/кг, наступні введення по 6 мг/кг, кожні 3 тижні	4017,44 грн (150мг)	16069,76 грн.

Протипоказання до медикаментозного лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; тяжкий стан хворої внаслідок декомпенсованих порушень функції печінки, нирок, ендокринних залоз; стійка лейкопенія, агранулоцитоз, анемія.

Примітка: всі розрахунки проводились згідно закупівельних цін за тендерними закупками та найменуванням лікарських засобів, які є в наявності в аптечному складі Комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології»

Під час аналізу вартості лікування раку молочної залози в залежності від застосовуваних схем хіміотерапії встановлено, що ціна за повну схему лікування коливається в межах 1486,23-16069,76 грн. (без урахування додаткових витрат на лікування — супровідної терапії; додаткової гормональної терапії та/або терапії бісфосфонатами). Найдорожчими виявились схеми лікування на основі таргетної терапії, де різниця з найдешевшою схемою (схема CMF) складала приблизно 11 разів. Згідно з розрахунків, можна зробити висновок, що з кожною наступною схемою лікування її вартість зростає.

Всі препарати, представлені у розрахунках, є препаратами зарубіжних виробників. В той же час слід зазначити на прикладі застосування бісфосфонатів: золедронової кислоти українського виробника — Фармекс, (995 грн.) та ібадронової кислоти-Віста італійського виробництва (3806,20 грн.), різниця вартості лікування складала приблизно 4 рази, що слід взяти до уваги з приводу розширення меж ринку українських виробників, що призведе до зменшення витрат на лікування.

2.3. Аналіз структури та частоти побічних реакцій, які виникають під впливом поліхіміотерапії раку молочної залози

Протипухлинні препарати, які використовуються на сьогодні, спричиняють виникнення побічних ефектів. Цитостатики вводять, використовуючи максимальні високі дози, які тільки може перенести організм, з метою досягнення очікуваного впливу на ракові клітини. У той же час, токсичний вплив на інші клітини організму спричиняє вагомі побічні ефекти, які є більш значними, ніж внаслідок прийому звичайних лікарських засобів. В основному, вони розвиваються у зв'язку з ушкодженням частини здорових клітин організму, а також з продуктами обміну, які виникають після загибелі злоякісної клітини. Протиракові препарати згубно діють переважно на клітини, що швидко поділяються — як пухлинні, так і нормальні. Однак здорові клітини організму більш стійкі до дії хіміопрепаратів і зберігають здатність до відновлення. Тому їхнє ушкодження

зазвичай має тимчасовий характер. При проведенні хіміотерапії найчастіше можуть уражатися здорові клітини, що швидко ростуть: клітини крові, що формуються в кістковому мозку, клітки шлунково-кишкового тракту, слизової оболонки ротової порожнини, клітини репродуктивної системи і фолікулів волосся. [18, 21].

Це зумовлює перевірку стану організму перед початком терапії та суворого моніторингу під час лікування. Також від точного розрахунку дози, конкретно для кожного пацієнта, можливої її корекції (що керується діями клінічного фармацевта) залежить не тільки життя пацієнта, але й його якість.

Згідно з тим, було розглянуто схеми лікування, які рекомендовано згідно протоколу надання медичної допомоги «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак молочної залози» затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2015 № 396, згідно з ним систематизовано побічні ефекти, які спостерігалися при використанні тієї чи іншої схеми лікування та. Результати дослідження наведено у таблиці 2.3.

Дані таблиці свідчать, що для схеми CMF характерно: нудота та блювання, вплив на кровотворення (лейкопенія, тромбоцитопенія), імунодепресивна дія, алопеція, пригнічення функції кісткового мозку; для схеми DC : вплив на кровотворення , імунодепресивна дія, алопеція, пригнічення функції кісткового мозку, нудота та блювання, кардіотоксичність; для схеми PD: нейротоксичність, місцеві реакції в місці введення , алопеція, пригнічення функції кісткового мозку, нудота та блювання, кардіотоксичність; для схеми DCap: мієлотоксичність, діарея, алопеція, нудота та блювання ; для схеми GD: нудота та блювання, гепатотоксичність, алопеція, мієлотоксичність; для таргетної терапії характерно: пригнічення кровотворення; зміни на ЕКГ.

Таблиця 2.3

Побічні ефекти досліджуваних схем медикаментозного лікування раку молочної (грудної) залози

Препарат	Фармакологічна група	Побічні ефекти	% хворих, в яких спостерігалася очікувана побічна дія
Схема CMF			
Циклофосфамід	L01AA01 — антинеопластичні засоби. Аналоги азотистого іприту. Циклофосфамід	- вплив на ШКТ, який проявляється нудотою та блюванням в перші часи після введення; - вплив на кровотворення (лейкопенія, тромбоцитопенія); - виражена імунодепресивна дія	100% 80% 80%
Метотрексат	L01BA01 — антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.	- ураження слизових оболонок ШКТ; - порушення роботи нирок; - алопеція; - пригнічення функції кісткового мозку; - гепатотоксичність	40% 40% 100% 80% 40%
5-флуороурацил	L01B C02 — антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину	- вплив на слизову оболонку ШКТ; - вплив на кровотворення; - нейротоксична дія; - зміни на ЕКГ	40% 80% 20% 10%

Препарат	Фармакологічна група	Побічні ефекти	% хворих, в яких спостерігалася очікувана побічна дія
Схема DC			
Доксорубіцин	L01DB01 — антинеопластичні та імуномодулюючі засоби; цитотоксичні а/б та споріднені сполуки.	- нудота, блювання; - алопеція; -пригнічення функції кісткового мозку; - кардіотоксичність	100% 100% 80% 70%
Циклофосфамід	L01AA01 — антинеопластичні засоби. Аналоги азотистого іприту. Циклофосфамід	- нудота та блювання в перші часи після введення; - вплив на кровотворення (лейкопенія, тромбоцитопенія); - виражена імунодепресивна дія	100% 80% 80%
Схема лікування, що містять Паклітаксел (PD)			
Паклітаксел	L01CD01 — Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природнього походження. Таксани	- нейротоксичність (парестезії, неврологічні болі, атаксія) - запалення слизових оболонок; - нудота, блювання; - гепатотоксичність; - місцеві реакції у місці введення	70% 30% 90% 60% 80%
Доксорубіцин	L01DB01 — антинеопластичні та імуномодулюючі засоби; цитотоксичні а/б та споріднені сполуки	- нудота, блювання; - алопеція; -пригнічення функції кісткового мозку; - кардіотоксичність	100% 100% 80% 70%

Препарат	Фармакологічна група	Побічні ефекти	% хворих, в яких спостерігалася очікувана побічна дія
Схема лікування, що містять Доцетаксел (DCap)			
Доцетаксел	L01CD02 — антинеопластичні засоби. Алкалоїди рослинного походження. Таксани	- ураження слизових оболонок ШКТ; - нудота, блювання; - алопеція; - мієлотоксичність	40% 100% 100% 90%
Капецитабін	L01BC06 — Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину	- нейротоксичність; - запалення слизової оболонки ШКТ; - нудота, блювання, діарея; - гепатотоксичність; - долонно-підшвенний синдром	20% 40% 80% 40% 60%
Схема лікування, що містять Гемцитабін (GD)			
Гемцитабін	L01BC05 — Антинеопластичні засоби. Структурні аналоги піримідину	- нудота, блювання; - алопеція; - гепатотоксичність, підвищення рівня трансаміназ	100% 20% 80%
Доцетаксел	L01CD02 — антинеопластичні засоби. Алкалоїди рослинного походження. Таксани	- ураження слизових оболонок ШКТ; - нудота, блювання; - алопеція; - мієлотоксичність	40% 100% 100% 90%

Препарат	Фармакологічна група	Побічні ефекти	% хворих, в яких спостерігалася очікувана побічна дія
Схема лікування на основі таргетної терапії			
Трастузумаб	L01XC03 — антинеопластичні засоби, моноклональні анти-тіла	- вплив на кровотворення; - кардіотоксичність, зміни на ЕКГ	20% 5%

Примітка: Статистика згідно очікуваних побічних ефектів проводилася за дослідженням 100 історій хвороб пацієнтів з діагнозом «Рак молочної(грудної) залози», пролікованих за 2020 рік.

З метою профілактики ПД рекомендовано : перед початком кожної цитостатичної терапії перевірити: автоматизований загальний аналіз крові з розгорнутою лейкоцитарною формулою, відповідні функціональні показники печінки і нирок, а також функціонування серця і нервової системи при застосуванні відповідних цитостатиків. Залежно від комбінації ліків ці аналізи повторюють регулярно, як мінімум перед початком кожного нового курсу лікування, а при виявленні порушень відбувається постійний моніторинг цих показників, не залежно від введення цитостатика до нормалізації (стабілізації) стану [18].

Деякі протипухлинні препарати при довготривалих курсах лікування все частіше приймають перорально, що вимагає регулярної перевірки клінічних показників крові та функціональних показників печінки і нирок. Деякі препарати можуть також спричинити зміни з боку шкіри, появу неврологічних або кардіальних симптомів. Діагностика та лікування цих побічних ефектів проводиться в онкологічному відділенні лікарні під контролем лікаря-онколога та клінічного фармацевта. Більшість цитостатиків можуть стати причиною викиднів та внутрішньоутробних аномалій плода, тож варто подбати про консультацію щодо планування сім'ї та питання контрацепції; обов'язковим є отримання письмової згоди на проведення лікування, в тому числі письмове підтвердження відсутності вагітності у пацієнтки.

На підставі, проведено дослідження для найбільш поширених ПР/ПЯ цитостатичної терапії; нами було систематизовано підходи до їх профілактики та усунення. Результати нашої роботи представлено у таблиці 2.4.

На теперішній час, лікарями сумісно з клінічними фармацевтами, віддається перевага не лікуванню побічних реакцій, а їх попередженню.

Дотримання моніторингу стану кожного пацієнта, своєчасна корекція порушень дозволяє зменшити побічний вплив кожної цитостатичної терапії та покращити якість життя пацієнта.

**Антинеопластичні препарати для медикаментозного лікування при РМЗ та їх основні ПР/ПЯ
з можливими методами їх усунення**

Обґрунтування	Препарат	Можливі методи усунення
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Нудота, блювання		
<p>- вираженість нудоти залежить від протипухлинного препарату та їх комбінацій - починається вже під час введення препарату або через декілька годин після інфузії</p>	<p>Доксорубіцин Метотрексат Паклітаксел Доцетаксел Капецитабін Гемцитабін</p>	<p>- метоклопрамід у дозі 20 мг при використанні препаратів з легким еметогенним ефектом; у дозі 10-30 мг тричі на день при довготривалому і віддаленому блюванні (через 2-6 днів після інфузії протипухлинних препаратів), одночасно з глюкокортикоїдами (одночасне введення глюкокортикоїдів (дексаметазон 12 мг в/в) підвищує ефективність лікування) ; - при застосуванні схем з більш вираженим еметогенним ефектом застосовують антагоністи 5-НТЗ рецепторів (юнорм 8 мг, ондансетрон 8 мг, тропісетрон 5 мг), які вводять внутрішньовенно за 30-60 хвилин до інфузії протипухлинних препаратів, також їх можна використати, при неефективності метоклопраміду.</p>

1	2	3
Цитопенія		
<ul style="list-style-type: none"> - протипухлинні препарати сильної дії спричиняють лейкопенію, тромбоцитопенію та навіть анемію. Перші два стани виникають через 1-3 тижні, анемія — впродовж кількох місяців. - нейтропенія (нейтрофіли крові $<1,5 \times 10^9$) пов'язана з підвищеним ризиком виникнення інфекційних захворювань - тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів у крові $< 150 \times 10^9$ /л) — підвищення ризику виникнення кровотеч; - анемія представляє собою зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, іноді з супутнім зниженням кольорового показника 	<p>5-Флуороурацил Циклофосфамід Метотрексат Доксорубіцин Епірубіцин Паклітаксел Доцетаксел Капецитабін Гемцитабін Трастузумаб</p>	<ul style="list-style-type: none"> - лікування колонієстимулюючими факторами в межах 24-48 знижує ризик нейтропенії (коли кількість клітин крові ще в нормі); - тромбоцитопенія лікується за допомогою трансфузії тромбоцитів(прийом цитотоксичних засобів попередньо припинити) - анемію лікують переливанням еритроцитарної маси. Якщо відповідь недостатня і анемія порушує загальний стан пацієнта, призначаються препарати еритропоетину (можуть підвищувати смертність)
Алопеція		
<ul style="list-style-type: none"> - волосся випадає через 3-5 тижнів після першої інфузії протипухлинних засобів - зазвичай волосся відростає після припинення лікування - в середньому це займає 3-4 місяці 	<p>5-Флуороурацил Доксорубіцин (Епірубіцин) Паклітаксел Доцетаксел Гемцитабін Трастузумаб</p>	<p>Рекомендовано використання спеціальної гіпотермічної шапочки) під час інфузії цитостатиків, що може уповільнити алопецію; також рекомендовано не використовувати тугі резинки для волосся, бажано не мити волосся мінімум через 7 днів після хіміотерапії, носити головний убір (платок, шапочка) або перуку, за бажанням можна зробити татуаж брів, але до початку всіх процедур</p>

1	2	3
Органо-специфічні ураження		
пошкодження міокарду	Доксорубіцин Трастузумаб	<ul style="list-style-type: none"> - при використанні низької накопичувальної дози ушкодження виникають дуже рідко, деколи виявляються лише через місяці або роки - додатковий моніторинг серцевої функції за допомогою ЕКГ, УЗД серця (кожні 1-2 курси) - перед початком терапії обов'язкове ретельне кардіологічне обстеження
спричинення симптомів стенокардії, серцеві симптоми	5-Флуороурацил	<ul style="list-style-type: none"> - додатковий моніторинг серцевої функції за допомогою ЕКГ, УЗД серця (кожні 1-2 курси) - особливе спостереження за пацієнтами з клінічно значущими захворюваннями серця - перед початком терапії обов'язкове ретельне кардіологічне обстеження
N.b.! +долонно-підшовний синдром	Капецитабін	Небажаний ефект оборотний і не потребує відміни препарату, в тяжких випадках — корекція дози. Для профілактики доречно використання декспантенолу
нешкідлива зміна кольору вен навіть при правильному внутрішньовенному введенні	5-Флуороурацил	Небажаний ефект оборотний, відміни препарату не потребує

1	2	3
ураження легень	Метотрексат Циклофосфамід	<ul style="list-style-type: none"> - контроль (рентгенологічне дослідження та своєчасна диференціальна діагностика зі змінами, що виникають внаслідок інфекційного ураження); - попередній раціональний розрахунок та чітке дотримання розрахованої дози
ураження нирок, порушення їх функції	Циклофосфамід Капецитабін	<ul style="list-style-type: none"> - своєчасна лабораторна діагностика (контроль рівня креатініну, сечовини; рівня білку в сечі (протеїнурія)); - дотримання супровідної гідратації при лікуванні деякими антинеопластичними засобами; - супутня раціональна інфузійна терапія.
периферична нейропатія з симптомами (починаються с пальців) : парестезіями, м'язовим болем та слабкістю, болючістю, підвищеною чутливістю до дотиків або холоду	Паклітаксел Доцетаксел Капецитабін	<ul style="list-style-type: none"> - тяжкий ефект розвивається рідко, у серйозних випадках — зниження наступних доз - після припинення лікування — поступово слабшає і зникає
підразнення сечового міхура	Циклофосфамід Паклітаксел	<ul style="list-style-type: none"> - виключення та лікування будь-яких захворювань сечовивідних шляхів перед початком лікування - профілактикою є використання уромітексану (месна)

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
підразнення кішківника, діарея, ураження слизових оболонок	5-Флуороурацил Доксорубіцин (Епірубіцин) Паклітаксел Доцетаксел Капецитабін Гемцитабін Трастузумаб	- фармакотерапія з застосування протидіарейних препаратів - вживання великої кількості рідини - виключення з раціону гострої, кислої, занадто гарячої їжі - при значній дегідратації — інфузійна терапія з використанням сольових розчинів
порушення функції печінки, збільшення рівня трансаміназ, білірубіну	Циклофосфамід Метотрексат Доксорубіцин Паклітаксел Капецитабін	- особлива увага виявленню ознак ушкодження печінки та подальше призупинення лікування у разі відхилень - показники нормалізуються протягом двох тижнів, після чого лікування може бути продовжено - зниження призначеної дози або припинення лікування - обмеження вживання алкоголю - за необхідністю — супутня терапія з застосуванням гепатопротекторів.

На основі проведеної систематизації ПР/ПЯ антинеопластичних засобів було сформовано пам'ятку для клінічних фармацевтів про методи попередження побічної дії ліків під час застосування поліхіміотерапії та підходи до її усунення.

Пам'ятка для клінічних фармацевтів

Для попередження нудоти та блювання порекомендувати зробити корекцію раціону, дотримуватися деякої дієти : їжа має бути теплою, м'якою, не мати різкого запаху; уникати надмірно солоної або солодкої, гострої та жирної їжі; різких запахів (духів, кухні, диму). Рекомендовано холодні освітлені фруктові соки без цукру (не вживати газованих напоїв або дочекатися припинення виділення бульбашок газу); для зменшення нудоти можна поскоктати шматочок лимона; носити вільний одяг та намагатися відволіктися від неприємних відчуттів — спілкуйтеся з друзями, слухайте музику, дивіться телевізор.

Для попередження алопеції заспокоїти тим, що волосся відросте знову після закінчення лікування; дати пораду використовувати м'які шампуні; не використовувати фен, щипці для завивки, бігуді.

При ураженні слизових оболонок ШКТ, що проявляється діареєю та/або диспепсичними явищами пацієнту потрібно звернутися до лікаря для призначення супутньої терапії; вживати багато рідини; уникати кави, алкогольних напоїв, гострої, жирної, смаженої їжі, солодоців, газованих напоїв.

При лейкопенії в організмі людини зменшується кількість білих кров'яних клітин, що захищають від інфекції, що може призвести до розвитку різних інфекційних ускладнень, тому пацієнту потрібно уникати контактів з людьми, які мають явні ознаки інфекційних захворювань; не відвідувати місця великого скупчення людей; уникати випадкових побутових травм; при підвищенні температури тіла та/ або при ознаках інфекції негайно звернутися до лікаря!

При тромбоцитопенії порушується згортання крові, підвищується ризик кровотеч, які можуть виникнути при найменших травмах і продовжуватись досить довго; без видимих причин можуть з'являтися синці, носові кровотечі і кровоточивість ясен, кров'янисті виділення в калі, тому при появі будь-якої з цих ознак негайно повідомити про це вашого лікаря.

Місцеві ускладнення під час введення препарату розвиваються рідко. З появою болю в місці ін'єкції або по ходу вени, повідомити про це медичний персонал для призначення методів профілактики ускладнень (тромбоз, некроз, флебіт).

При супутньому захворюванні серця або печінки або нирок/порушенні їх функції обов'язково повідомити свого лікаря перед початком лікування для більш коректної схеми цитостатичної терапії або призначення додаткових кардіологічних/гепатопротекторних/нефропротекторних препаратів.

При запаленні слизової оболонки порожнини рота (стоматит), при якому з'являються почервоніння, набряк, біль, виразки в роті та на губах, хворим рекомендується до початку ПХТ відвідати стоматолога, сповістити про лікування та заздалегідь санувати порожнину рота, чистити зуби після кожного прийому їжі, використовувати засоби для полоскання ротової порожнини. При появі стоматиту своєчасно сповістити лікуючого лікаря для отримання необхідного лікування.

Висновки: Згідно отриманих даних підходи до лікування раку молочної залози онкологами-хіміотерапевтами відповідають протоколу надання медичної допомоги «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак молочної залози» затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2015 № 396 [31].

Лікування побічної дії протипухлинної терапії при РМЗ здійснювалось згідно українських протоколів та міжнародних (ESMO) рекомендацій. При виявленні ПД своєчасно коректувалася, що є позитивним моментом, тому що відсутність або зневага цієї дії могла призвести до виникнення серйозних побічних явищ або, навіть, смертності на тлі лікування. Негативним моментом було виникнення передбачуваної ПД лікування, яка потребувала додаткового призначення ЛЗ, що сприяло підвищенню витрат на лікування пацієнта.

На підставі проведено дослідження для найбільш поширених ПР/ПЯ антинейропластичної терапії нами було систематизовано підходи до їх профілактики та усунення.

ВИСНОВКИ

1. Проведений огляд літератури дозволив встановити, що рак молочної (грудної) залози є поширеним онкологічним захворюванням, яке охоплює як жінок, так і чоловіків і характеризується високою смертністю серед населення України та Харківської області; систематизовано дані про підходи до лікування, лікарські засоби, які включено до протоколів хіміотерапії, а також проаналізовано побічні явища, які зустрічаються при застосуванні тієї чи іншої схеми.

2. Здійснений моніторинг дозволив встановити, що лікування раку молочної (грудної) залози в Обласному центрі онкології (м. Харків) проводиться згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та міжнародними рекомендаціями.

3. Визначено, що в схемах лікування раку молочної (грудної) залози застосовуються лікарські засоби, які внесено до Державного формуляру лікарських засобів України.

4. Вартість лікування раку молочної (грудної) залози коливається від 1486,23 до 16069,76 грн. в залежності від схеми; кожна наступна схема коштує дорожче.

5. Серед побічних явищ найчастіше зустрічалися: нудота та блювання(100%); вплив на кровотворення (лейкопенія, тромбоцитопенія)(80%); алопеція(100%); пошкодження міокарду,серцеві симптоми(5% та 70%); порушення функції печінки (80%); подразнення кишківника,діарея (40%); порушення функції нирок(40%) .

6. З метою підвищення якості фармацевтичної опіки складено пам'ятку для клінічного провізора по супроводженню пацієнтів з побічними ефектами поліхіміотерапії та засобами їх профілактики.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ашрафян Л.А. Пухлини репродуктивних органів (етіологія та патогенез) : моногр. / Л.А. Ашрафян, В.І.Киселев. — К., 2007. — 216 с.
2. Бондаренко І.М. Рак молочної залози : посіб. для студ. 5-х — 6-х курсів мед. фак. вищих мед. навч. закладів та лікарів-інтернів / І.М. Бондаренко, В.Ф. Завізгон, О.І. Асєєв. — Дніпропетровськ, 2011. — 58 с.
3. Всесвітній день боротьби з раком [Електронний ресурс]. — <http://melzdrav-mlt.in.ua/2021/02/04/div-style-font-size-22px-text-align-center-color-darkviolet-b-vsesvitnij-den-borotbi-z-razom-b-div/>. — Назва з екрану.
4. Ганцев Ш. Х. Онкологія: підручник. для студ. мед. вишів. — 2-е вид., і доп. — К.: ООО «Медицине інформаційне агентство», 2006. — 488 с.
5. Ганцев Ш.Х. Рак молочної залози : Керівництво для лікарів / під ред. Ш.Х. Ганцева. — К. : ГЕОТАР-Медіа, 2015. — 128 с.
6. Готько Є.С. Рак молочної залози : метод. рек. [Електронний ресурс] / Є.С. Готько, С.В. Жеро, Д.Й. Цигика та ін. — Ужгород: ДВНЗ УжНУ, 2011. — 17 с. — Режим доступу : <https://www.uzhnu.edu.ua/uk/infocentre/get/2703>. — Назва з екрану.
7. Готько Є.С. Рак грудної залози у чоловіків: вплив категорії Т на прогноз захворювання / Є.С. Готько, А.В. Сочка // Онкологія. — 2007. — №1. — С. 29-32.
8. Державна служба статистики [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua/>. — Назва з екрану.
9. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.drlz.com.ua>. — Назва з екрану.
10. Державний формуляр лікарських засобів [Електронний ресурс] / М-во охорони здоров'я України, Центр. формуляр. комітет, Держ. експерт. центр. — Київ, 2021. — Вип. 13. — Режим доступу : <https://dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>. — Назва з екрану.

11. Заридзе Д.Г. Канцерогенез : практ. керівн. / під ред. Д.Г. Заридзе. — М. : Медицина, 2004. — 580 с.
12. Клінічна онкологія: посібник Бетезди : пер. 5-го англ. вид. / Національний інститут раку, м. Бетезда, США ; за ред. Джеймс Абрагама, Джеймса Л. Галлі ; наук. ред. пер. Ігор Галайчук. — К. : ВСВ «Медицина», 2021. — xviii, 926 с.
13. Колядина І.В. Еверолімус: нові перспективи терапії гормонопозитивного раку молочної залози / І.В. Колядина, Н.П.Макаренко, І.В.Піддубна // Сучасна онкологія — 2013. — Т. 4, №14. — С. 16-21.
14. Королева І.А. Схема хіміотерапії АС (доксорубіцин и циклофосфамід) при раку молочної залози : профілактика нудоти та блювання / І.А. Королева, М.В. Копп, Е.М. Ліпаєва // Медична рада. — 2017. — № 14. С. 112-117.
15. Міжнародна академія вивчення раку [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.iarc.who.int/>. — Назва з екрану.
16. Настанова 00307. Лейкопенія [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3189>. — Назва з екрану.
17. Настанова 00312. Тромбоцитопенія [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3194>. — Назва з екрану.
18. Настанова 00337. Лікування побічних ефектів протипухлинних препаратів [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3216>. — Назва з екрану.
19. Настанова 00543. Рак грудної залози [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3374>. — Назва з екрану.
20. Онкологія : підручн. / Г.В. Бондар, А.І. Шевченко, І.Й.Галачук, та ін. ; за ред. Г.В. Бондаря, А.І. Шевченка, І.Й. Галайчука. 2-ге вид., перероб та доп. — К. : ВСВ «Медицина», 2019. — 520 с.
21. Побічна дія хіміотерапії [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <https://gematolog.ck.ua/patient/pobichna-diya-himioterapiyi/>. — Назва з екрану.

22. Піддубна І.В. Неoad'ювантна хіміотерапія HER2-позитивного раку молочної залози : практич. руков. / І.В. Піддубна, І.В. Колядина // М.: ММА «МедіаМедіка», 2016. — 92 с.: з іл.

23. Пономарева О.В. Міжнародний досвід застосування паклітаксела в лікуванні хворих раннім раком молочної залози / О.В. Пономарева // Онкологія. — 2011. — Т.13, № 3. — С. 234-238.

24. Рак молочної залози : метод. рек. для дист. форми навч. — Львів : ЛНМУ. — 16 с.

25. Рак молочної залози. Морфологічна діагностика та генетика: Керівництво для лікарів / [Ю.Ю. Андреева та ін.]; під ред. Г.А. Франка, Л.Е. Завалишиной, Ю.Ю. Андреевой. — 2-е вид., перероб. та доп. — М.: Практична медицина, 2021. — 240 с.

26. Рак молочної залози — найпоширеніша причина смерті від онкології серед жінок у світі [Електронний ресурс]. — Херсонський обласний центр громадського здоров'я, 2021. — Режим доступу: <https://phcent.com.ua/rak-molochnoi-zalozy-najposhyrenisha-prychyna-smerti-vid-onkolohii-sered-zhinok-u-sviti/>. — Назва з екрану.

27. Рекомендації для лікарів по веденню пацієнтів с раком молочної залози : спец. вид. / В.Ф. Семіглазов, П.В. Криворотько, В.В. Семіглазов та ін. // Медична рада, доповнення до журналу — 2017.— № 14. — 242 с.

28. Керівництво по хіміотерапії онкологічних захворювань / Під ред. Н.І. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. — 4-е вид. — К.: Практична медицина, 2018. — 688 с.

29. Старіков В.И. Загальна онкологія : посібник— Харків, 2019.— 82 с.

30. Тюляндин С. А. Хіміотерапія дисемінованого раку молочної залози / С.А. Тюляндин // Практична онкологія. — 2000. — №2 — 9 с.

31. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги рак молочної залози [Електронний ресурс]. — Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ukpmd_rmz.pdf. — Назва з екрану.

32. Федоренко З.П. Епідеміологічні та організаційні передумови впровадження скринінгу раку молочної залози в Україні / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак та ін. // Клінічна онкологія. — 2018. — №3(31). — С. 1-7.

33. Федоренко З.П. Рак в Україні : захворюваність , смертність , показники діяльності онкологічної служби 2019-2020 / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Ю.Й. Михайлович и др. // Бюлетень національного канцер-реєстру України № 22 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/mol.pdf. — Назва з екрану.

34. Фрай И.В. Лапатініб при раку молочної залози / І.В. Фрай, Н.І. Переводчикова // Фарматека для практикуючих лікарів, — 2014. — №10. — С.20-24.

35. Хемотека. Центр персоналізованої фармації [Електронний ресурс].- Режим доступу: <https://chemoteka.com.ua/>. — Назва з екрану.

36. Центр громадського здоров'я МОЗ України [Електронний ресурс].- Режим доступу: <https://phc.org.ua/news/20-zhovtnya-vseukrainskiy-den-borotbi-iz-zakhvoryuvanniam-na-rak-molochnoi-zalozii>. — Назва з екрану.

37. ASH Clinical Practice Guidelines [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines>. — Назва з екрану.

38. Breast Cancer: Essentials for Clinicians : ESMO Guidelines [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://oncologypro.esmo.org/education-library/essentials-for-clinicians/breast-cancer>. — Назва з екрану.

39. Global Cancer Statistics [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>. — Назва з екрану.

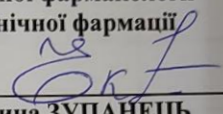
40. How to approach neutropenia [Электронный ресурс] / Hematology Am Soc Hematol Educ Program. — 2012. — No 1. — P. 174–182. — Режим доступа: <https://ashpublications.org/hematology/article/2012/1/174/83833/How-to-approach-neutropenia/>. — Назва з екрану. — <https://doi.org/10.1182/asheducation.V2012.1.174.3798251>.

41. Karthik Kumar. Is Any Stage IV Cancer Curable? [Электронный ресурс] / Kumar Karthik ; medically reviewed on 4/28/2021 ; Cancer health center. — Режим доступа : https://www.medicinenet.com/is_any_stage_iv_cancer_curable/article.htm. — Назва з екрану.

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації
Ступінь вищої освіти другий магістерський
Спеціальність 226 Фармація
Освітня програма Клінічна фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
клінічної фармакології
та клінічної фармації

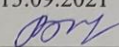
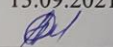
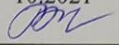
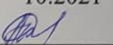
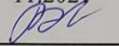
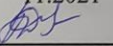

Катерина ЗУПАНЕЦЬ
«13» вересня 2021 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Алли ДОБОНІ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози в клінічних закладах охорони здоров'я України (Обласний центр онкології, м. Харків)»;
керівник кваліфікаційної роботи: Вікторія ПРОПІСНОВА, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2021 року №544
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2021 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: рак молочної залози, протоколи надання медичної допомоги, листки лікарських призначень, антинеопластичні засоби, поліхіміотерапія, раціональне застосування ліків, фармацевтична опіка, вартість хіміотерапії, інформаційно-консультативна допомога
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
аналіз сучасних даних щодо етіології, патогенезу раку молочної залози, підходів до його лікування; аналіз нормативної документації, яка регламентує надання медичної допомоги хворим на рак молочної залози; клініко-фармацевтична оцінка листків лікарських призначень фармакотерапії хворим на рак молочної залози за допомогою уніфікованої методики експертизи; розрахунок вартості схем поліхіміотерапії; моніторинг побічної дії; розробка підходів до удосконалення фармацевтичної опіки при відпуску цитостатичних засобів.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
5 таблиць, 2 діаграми.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

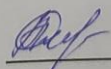
Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
I	Вікторія ПРОПІСНОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ	13.09.2021 	13.09.2021 
II	Вікторія ПРОПІСНОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ	10.2021 	10.2021 
III	Вікторія ПРОПІСНОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ	11.2021 	11.2021 

7. Дата видачі завдання: «13» вересня 2021 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

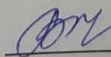
№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Пошук літературних джерел та їх аналіз	вересень 2021	виконано
2	Складання огляду літератури. Вивчення уніфікованої методики експертизи	вересень-жовтень 2021	виконано
3	Проведення дослідження: • відбір історій хвороб • аналіз листків лікарських призначень щодо відповідності нормативним документам з надання медичної допомоги хворим на рак молочної залози та даним доказової медицини (Протокол, Настанова, міжнародні рекомендації) • вивчення клініко-фармацевтичних характеристик застосовуваних лікарських засобів • складання таблиць звітності	жовтень-листопад 2021	виконано
4	Обробка та узагальнення отриманих результатів	листопад 2021	виконано
5	Розробка і вдосконалення рекомендацій для працівників охорони здоров'я та пацієнта	листопад-грудень 2021	виконано
6	Оформлення роботи	грудень 2021	виконано

Здобувач вищої освіти



Алла ДОБОНІ

Керівник кваліфікаційної роботи



Вікторія ПРОПІСНОВА

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Добони Алли Борисівни,

**Витяг з наказу № 544
по Національному Фармацевтичному Університету
факультету медико-фармацевтичних технологій
від «01» листопада 2021 року**

Затвердити тему та керівника кваліфікаційної роботи студентці **6 курсу** заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ:

Прізвище, ім'я, по батькові	Тема кваліфікаційної роботи	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Вчене звання, ім'я, по батькові керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
Добоні Алла Борисівна	Клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози в клінічних закладах охорони здоров'я України (Обласний центр онкології м. Харків)	Clinical and pharmaceutical analysis of breast cancer treatment schemes in clinical health care institutions in Ukraine (Regional center of oncology, Kharkiv)	доц.Пропіснова В.В.	проф. Рудик Ю.С.

Підстава: службове подання кафедри

Вірно: провідний спеціаліст

Разумейко Я.С.

ВИСНОВОК
Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти

№ 99892 від «17» листопада 2021 р.

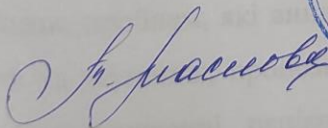
Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Добони Алли Борисівни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» за освітньою програмою «Клінічна фармація» на тему: «Клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози в клінічних закладах охорони здоров'я України (Обласний центр онкології, м.Харків) (Clinical and pharmaceutical analysis of breast cancer treatment schemes in clinical health care institutions in Ukraine (Regional center of oncology, Kharkiv))», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

Секретар



Тетяна МАСЛОВА

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 Фармація

Алли ДОБОНІ

на тему: «Клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози в клінічних закладах охорони здоров'я України (Обласний центр онкології, м. Харків)»

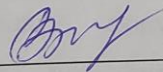
Актуальність теми. Клінічна фармація та фармацевтична опіка є невід'ємними і важливішими складовими в діяльності сучасного провізора (фармацевта). Всебічна і якісна інформаційно-консультативна фармацевтична допомога пацієнту/представнику пацієнта при зверненні до аптеки робить свій внесок до вирішення загальної проблеми охорони здоров'я – раціонального застосування лікарських засобів. Важливим в цьому сенсі є надання фармацевтичної опіки при відпуску лікарських препаратів, в тому числі рецептурних, пацієнтам/представникам пацієнтів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати роботи — узагальнені дані щодо підходів до поліхіміотерапії раку молочної залози, проблем, які виникають під час поліхіміотерапії, шляхів їх профілактики та усунення; пропозиції щодо удосконалення фармацевтичної опіки при супроводженні пацієнтів з проявами побічної дії ліків — впроваджені до освітнього процесу кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету і використовуються при викладанні дисциплін «Клінічна фармація та фармацевтична опіка», «Клінічна фармакологія», «Фармакотерапія з фармакокінетикою». Опрацьовано пам'ятку для клінічного провізора по супроводженню пацієнтів з побічними ефектами та засобам профілактики.

Оцінка роботи. У процесі виконання кваліфікаційної роботи здобувач Алла ДОБОНІ опанувала навички роботи з науковою літературою, закріпила теоретичні знання та опанувала практичні навички моніторингу побічних реакцій/побічних явищ (ПР/ПЯ), що виникають на фоні застосовуваних хіміотерапевтичних засобів, розрахунок вартості схем хіміотерапії, практичні аспекти здійснення фармацевтичної опіки та консультування пацієнтів/представників пацієнтів, навчилася збирати, систематизувати, аналізувати, узагальнювати інформацію, робити висновки та пропонувати рішення проблеми раціонального застосування ліків в межах компетенції клінічного провізора.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. За актуальністю, структурою, глибиною та обсягом наукових досліджень кваліфікаційна робота здобувача вищої освіти 6 курсу спеціальності 226 Фармація Алли ДОБОНІ «Клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози в клінічних закладах охорони здоров'я України (Обласний центр онкології, м. Харків)» відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути надана до захисту до Екзаменаційної комісії.

Науковий керівник



Вікторія ПРОПІСНОВА

«07» грудня 2021 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 Фармація

Алли ДОБОНІ

на тему: «Клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози в клінічних закладах охорони здоров'я України (Обласний центр онкології, м. Харків)»

Актуальність теми. Поширеність раку молочної залози в Україні та в усьому світі, дотримання принципів доказової медицини в його лікуванні, раціональне застосування цитостатичних лікарських засобів для поліхіміотерапії, обумовлює актуальність своєчасних заходів щодо профілактики, виявлення та якісного лікування раку молочної залози і підвищує роль провізора в цьому процесі.

Теоретичний рівень роботи. Робота складена відповідно до вимог «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті»; містить передбачені розділи; зміст викладено логічно та послідовно; включає ілюстрації, в тому числі таблиці та діаграми; висновки сформульовані відповідно до поставлених завдань, базуються на результатах дослідження; список використаних джерел представлений сучасною науковою і навчальною літературою, в тому числі іноземною мовою.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автор кваліфікаційної роботи пропонує конкретні шляхи удосконалення теоретичного і практичного підґрунтя для надання провізором (фармацевтом) фармацевтичної опіки при супроводженні пацієнтів з проявами побічної дії антинеопластичних препаратів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати роботи — узагальнені дані щодо підходів до поліхіміотерапії раку

профілактики та усунення; пропозиції щодо удосконалення фармацевтичної опіки при супроводженні пацієнтів з проявами побічної дії ліків — впроваджені до освітнього процесу кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету і використовуються при викладанні дисциплін «Клінічна фармація та фармацевтична опіка», «Клінічна фармакологія», «Фармакотерапія з фармакокінетикою». Опрацьовано пам'ятку для клінічного провізора по супроводженню пацієнтів з побічними ефектами та засобами профілактики. Результати роботи представлені на трьох науково-практичних конференціях з міжнародною участю.

Недоліки роботи. В роботі присутні стилістичні та орфографічні помилки, є зауваження до оформлення окремих літературних посилань, що не впливає на зміст та значущість і загальне позитивне враження.

Загальний висновок і оцінка роботи. За актуальністю, структурою, глибиною та обсягом наукових досліджень кваліфікаційна робота здобувача вищої освіти 6 курсу спеціальності 226 Фармація Алли ДОБОНІ «Клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози в клінічних закладах охорони здоров'я України (Обласний центр онкології, м. Харків)» відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, може бути надана до захисту до Екзаменаційної комісії, а автор заслуговує на присвоєння другого (магістерського) рівня вищої освіти.

Рецензент, завідувач відділу
клінічної фармакології та фармакогенетики
неінфекційних захворювань

ДУ «Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України»,

доктор медичних наук

проф. Юрій РУДИК

«17» грудня 2021 р.



МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №7

Засідання кафедри _____ клінічної фармакології та клінічної фармації _____

Національний фармацевтичний університет

м. Харків
«24» грудня 2021 р.
СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії
випускної кваліфікаційної роботи (магістерської роботи) на тему: «Клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози в клінічних закладах охорони здоров'я України (Обласний центр онкології, м. Харків)» / «Clinical and pharmaceutical analysis of breast cancer treatment schemes in clinical health care institutions in Ukraine (Regional center of oncology, Kharkiv)»
студентки 6 курсу спеціальності – 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми – Клінічна фармація, заочної форми навчання, НФаУ 2022 року випуску

Добоні Алли Борисівни

прізвище, ім'я та по батькові

Керівник: кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, доцент Пропіснова В.В.

Рецензент: доктор медичних наук, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, доктор медичних наук НАМН, професор Рудик Ю.С.

В обговоренні магістерської роботи брали участь:

професор К.О. Зупанець; професор Т.С. Сахарова; професор В.А. Мороз; професор В.Є. Добрава; професор С.К. Шебеко; доцент В.В. Пропіснова; доцент Н.П. Безугла; доцент С.В. Місюрьова; доцент О.О. Андреева; доцент І.А. Отрішко; доцент О.О. Тарасенко; доцент К.М. Ткаченко; доцент С.М. Зімін; доцент Т.С. Жулай; доцент А.М. Семенов; асистент О.С. Попов; асистент Н.В. Давішня; асистент Т.Ю. Колодезна; асистент К.В. Ветрова; асистент Ю.В. Тимченко

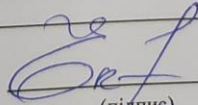
ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК магістерську роботу студентки

Добоні Алли Борисівни

прізвище, ім'я та по батькові


На тему: «Клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози в клінічних закладах охорони здоров'я України (Обласний центр онкології, м. Харків)» / «Clinical and pharmaceutical analysis of breast cancer treatment schemes in clinical health care institutions in Ukraine (Regional center of oncology, Kharkiv)»

Завідувачка кафедри


(підпис)

Катерина ЗУПАНЕЦЬ

Секретар


(підпис)

Катерина ТКАЧЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Алла ДОБОНІ до захисту кваліфікаційної роботи за галузю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація освітньою програмою Клінічна фармація на тему: «Клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози в клінічних закладах охорони здоров'я України (Обласний центр онкології, м. Харків)».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Алла ДОБОНІ виконала кваліфікаційну роботу згідно запланованих термінів та змісту: підготовлено огляд літератури, проаналізовано нормативну документацію, яка регламентує надання медичної допомоги хворим на рак молочної залози; здійснено клініко-фармацевтичну оцінку листків лікарських призначень фармакотерапії хворим на рак молочної залози за допомогою уніфікованої методики експертизи; розрахована вартість схем хіміотерапії; опрацьовано пам'ятку для клінічного провізора по супроводженню пацієнтів з побічними ефектами та засобам профілактики. За структурою та змістом кваліфікаційна робота відповідає вимогам та рекомендується до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Вікторія ПРОПІСНОВА

«07» грудня 2021 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Алла ДОБОНІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації

Катерина ЗУПАНЕЦЬ

«24» грудня 2021 року

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Алла ДОБОНІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація освітньою програмою Клінічна фармація на тему: «Клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування раку молочної залози в клінічних закладах охорони здоров'я України (Обласний центр онкології, м. Харків)».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Алла ДОБОНІ виконала кваліфікаційну роботу згідно запланованих термінів та змісту: підготовлено огляд літератури, проаналізовано нормативну документацію, яка регламентує надання медичної допомоги хворим на рак молочної залози; здійснено клініко-фармацевтичну оцінку листків лікарських призначень фармакотерапії хворим на рак молочної залози за допомогою уніфікованої методики експертизи; розрахована вартість схем хіміотерапії; опрацьовано пам'ятку для клінічного провізора по супроводженню пацієнтів з побічними ефектами та засобам профілактики. За структурою та змістом кваліфікаційна робота відповідає вимогам та рекомендується до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Вікторія ПРОПІСНОВА

«07» грудня 2021 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Алла ДОБОНІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації

Катерина ЗУПАНЕЦЬ

«24» грудня 2021 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«___» лютого 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор медичних наук, професор

_____ / Наталія БЕЗДІТКО /