

Vikas Gupta, Heidi E. Kosiorek, Adam Mead, Rebecca B. Klisovic, Dmitriy Berenzon, Abdulraheem Yacoub, Auro Viswabandya, Ruben A. Mesa, Judith Goldberg, Leah Price, Mohamed E. Salama, Rona Singer Weinberg, Raajit Rampal, Noushin Farnoud, Amylou C. Dueck, John O. Mascarenhas, Ronald Hoffman

Терапия руксолитинибом с последующим использованием режима кондиционирования сниженной интенсивности с целью выполнения трансплантации кроветворных клеток при миелофиброзе

Исследование MPD-RC 114

Миелофиброз (МФ) представляет собой хроническое онкогематологическое заболевание, которое характеризуется анемией и тромбоцитопенией различной степени, фиброзом костного мозга, экстрамедуллярным гемопоэзом, спленомегалией и обусловленными действием цитокинов симптомами воспаления, а также повышенной вероятностью трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и снижением предполагаемой продолжительности жизни. Отличительным признаком МФ является дисрегуляция сигнального пути ферментов янус-киназ JAK-STAT, которая отмечается независимо от наличия фенотипических драйверных мутаций генов JAK2, CALR и MPL. Использование инновационных препаратов группы ингибиторов янус-киназ (JAK1/2), в частности руксолитиниба, обеспечивает контроль симптомов МФ [1, 2]. Однако при МФ благоприятные эффекты руксолитиниба и других ингибиторов JAK ограничиваются их неспособностью уничтожать клоны злокачественных стволовых клеток [3].

Эффективность терапии ингибиторами JAK при МФ варьируема: так, отмечается достоверно меньшая продолжительность клинического ответа у определенных категорий больных (у пациентов с анемией, нуждающихся в гемотрансфузии, у пациентов с высокой оценкой по Динамической международной прогностической системе балльной оценки – DIPSS, а также у лиц с наличием мутаций ASXL1/EZH2) [4, 5]. В настоящее время единственным доступным способом излечения МФ является аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК), однако данная процедура ассоциирована с высокой частотой безрецидивной смертности (БРС) в результате отторжения трансплантата (ОТ), проявлений гепатотоксичности используемых иммуносупрессантов и развития болезни трансплантат против хозяина (БТПХ) [6-8].

Уменьшить частоту возникновения проявлений токсичности, связанных с проводимой перед ТКСК подготовительной терапией, помогло использование режима кондиционирования сниженной интенсивности (РКСИ) [9]. Тем не менее, в проспективном исследовании MPD-RC 101 (проведенном Консорциумом по изучению миелолипролиферативных заболеваний, MPD-RC) выявлено, что использование РКСИ на основе флударабина и бусульфана ассоциировалось с высокой частотой ОТ (26%) у пациентов, получавших трансплантаты от неродственных доноров (НРД) [10]. В другом проспективном исследовании, проведенном Европейской группой по трансплантации костного мозга (European Bone Marrow Transplant group), сообщалось о низкой частоте развития ОТ (всего 2%) при использовании РКСИ на основе флударабина и бусульфана. Однако при этом 11% пациентов потребовалось дополнительное введение стволовых клеток, что указывало на значимую дисфункцию трансплантата [11].

Было выдвинуто предположение о том, что лечение ингибитором JAK руксолитинибом перед ТКСК может улучшать клиническое состояние пациентов посредством ослабления симптомов, связанных со спленомегалией и воспалением, тем самым повышая их функциональный статус перед вмешательством. Кроме того, ожидалось, что уменьшение размеров селезенки на фоне терапии руксолитинибом будет ускорять восстановление гематологических показателей, а опосредованная ингибиторами JAK1 нисходящая регуляция

уровней цитокинов – способствовать снижению риска развития тяжелой БТПХ. При этом в качестве основных потенциальных проблем, связанных с указанной стратегией, рассматривались возможные эффекты отмены после прекращения приема руксолитиниба перед ТКСК, неблагоприятное влияние на трансплантат ввиду лекарственно-индуцированной цитопении, повышенный риск инфекций вследствие нарушения функции дендритных клеток и естественных киллеров, а также вероятное ослабление эффекта «трансплантат после лейкоза» [3].

Для того чтобы прояснить данные вопросы, MPD-RC было спланировано многоцентровое исследование по изучению потенциальной возможности комбинирования руксолитиниба с РКСИ у пациентов с МФ – исследование MPD-RC 114 (рис. 1).

Первичная цель исследования MPD-RC 114 заключалась в оценке реальной возможности комбинирования руксолитиниба с РКСИ на основе флударабина и бусульфана как метода, потенциально способного повысить вероятность достижения успешного результата ТКСК. «Успех» определялся как выживание пациента и отсутствие у него ОТ через 100 суток после ТКСК. Ключевые вторичные конечные точки включали гематологическое восстановление, ОТ, БРС, острую БТПХ, хроническую БТПХ, рецидив, общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также оценку результатов лечения самими пациентами.

Методы

Это многоцентровое исследование координировалось MPD-RC и проводилось на базе клинических центров США, Канады и Европы. Критериями включения в исследование являлись документально подтвержденный диагноз первичного МФ, МФ после перенесенной эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с заболеванием промежуточного-2/высокого риска согласно DIPSS либо с заболеванием промежуточного-1 риска при наличии как минимум одного из следующих дополнительных факторов: зависимость от трансфузий эритроцитарной массы, неблагоприятный кариотип или тромбоцитопения, <20% (позже это количество было снижено исследователями до <10%) бластов в периферической крови или в костном мозге, а также количество тромбоцитов >50×10⁹/л. Пациенты, которые получали руксолитиниб в течение менее чем 6 месяцев перед исследованием, могли быть включены в него при условии, что они принимали стабильную дозу препарата и у них не было выявлено доказательств утраты ответа. Пациенты с наличием клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о циррозе печени либо активном гепатите А, В или С, а также пациенты, нуждавшиеся в терапии мощным ингибитором СУР3А4 перед включением в исследование, были исключены. В качестве пригодных доноров использовали подобранных родственных доноров (РД; 6/6

или 5/6 совпадающих антигенов либо аллелей) или НРД (10/10 или 9/10 совпадающих антигенов либо аллелей).

Терапия руксолитинибом перед ТКСК и постепенное снижение его дозы

Цель лечения руксолитинибом перед выполнением ТКСК заключалась в применении его полных переносимых доз на протяжении как минимум 56 дней, после чего в течение 4 дней дозу постепенно снижали, а затем прекращали терапию за 1-2 дня до начала использования РКСИ. Стартовую дозу руксолитиниба определяли на основании исходного количества тромбоцитов. Пациенты с количеством тромбоцитов >200×10⁹/л начинали прием препарата с дозы 20 мг 2 раза в сутки, от 100 до 200×10⁹/л – 15 мг 2 раза в сутки, от 50 до 99×10⁹/л – 10 мг 2 раза в сутки. Мониторинг количества тромбоцитов проводили еженедельно, а у пациентов с количеством тромбоцитов <50×10⁹/л – дважды в неделю. За всеми пациентами осуществлялось тщательное наблюдение с целью выявления признаков синдрома отмены либо симптомов высвобождения цитокинов перед началом подготовительной терапии.

Подготовительная терапия и профилактика БТПХ

Подготовительная терапия (режим кондиционирования) включала внутривенное (в/в) введение флударабина (40 мг/м² в сутки на протяжении 4 дней) и в/в введение бусульфана (2 мг/кг в сутки на протяжении 4 дней) с -5 до -2 дня. Для профилактики БТПХ применяли ингибитор кальциневрина (циклоспорин или такролимус) в сочетании с метотрексатом в дозе 10 мг/м² в день +1 и в дозе 5 мг/м² в дни +3 и +6. Дозы циклоспорина и такролимуса корректировали в соответствии с остаточными концентрациями препаратов в крови и поддерживали в диапазоне 200-400 мг/л и 8-12 нг/мл соответственно. Ингибитор кальциневрина применяли на протяжении 6 мес и при отсутствии БТПХ его дозу постепенно снижали. Реципиенты трансплантатов от НРД либо от несовместимого донора получали дополнительную профилактику БТПХ низкими дозами антитимоцитарного глобулина (АТГ) – 0,5 мг/кг в день -3 и 2 мг/кг в дни -2 и -1. В качестве рекомендованного источника трансплантата рассматривали мобилизованные клетки периферической крови.

Дизайн исследования

В каждой из 2 групп пациентов (одна группа получала трансплантаты от РД, а вторая – от НРД) был использован двухстадийный дизайн исследования II фазы. Целью заключалась в снижении высокой частоты ОТ и БРС, о которых сообщалось в предыдущем исследовании MPD-RC [10].

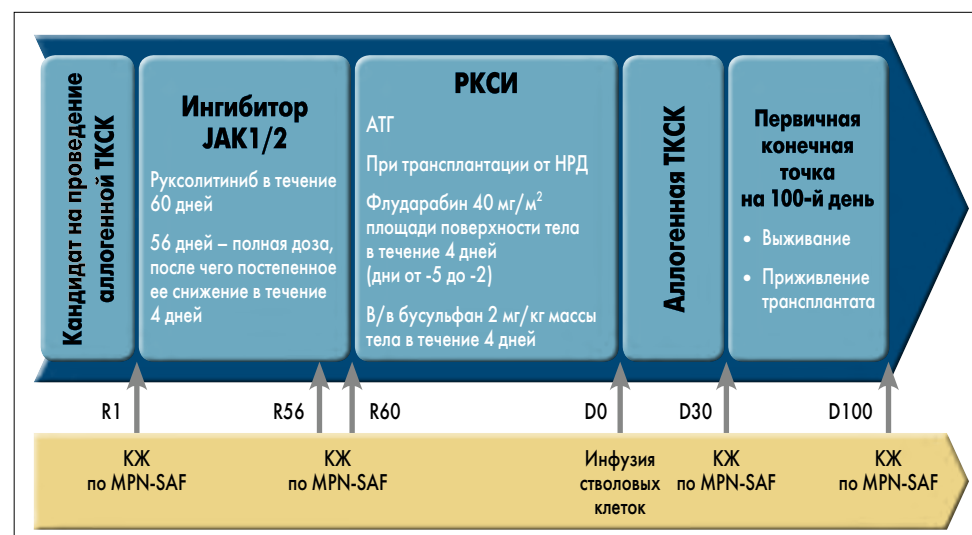


Рис. 1. Схема исследования MPD-RC 114
АТГ – антитимоцитарный глобулин; MPN-SAF – форма оценки симптомов миелолипролиферативного новообразования; КЖ – качество жизни; R1 – первый день лечения руксолитинибом; R56 – начало постепенного снижения дозы руксолитиниба; R60 – последний день приема руксолитиниба; D0 – день ТКСК; D30, D100 – дни после ТКСК

Продолжение на стр. 28.

Vikas Gupta, Heidi E. Kosiorek, Adam Mead, Rebecca B. Klisovic, Dmitriy Berenzon, Abdulraheem Yacoub, Auro Viswabandya, Ruben A. Mesa, Judith Goldberg, Leah Price, Mohamed E. Salama, Rona Singer Weinberg, Ragjit Rampal, Noushin Farnoud, Amylou C. Dueck, John O. Mascarenhas, Ronald Hoffman

Терапия руксолитинибом с последующим использованием режима кондиционирования сниженной интенсивности с целью выполнения трансплантации кроветворных клеток при миелофиброзе

Исследование MPD-RC 114

Продолжение. Начало на стр. 27.

Согласно плану исследования, на его первой стадии необходимо было включить 11 пациентов в каждую из двух групп (реципиенты от РД и реципиенты от НРД) и оценить частоту терапевтических неудач (определенных как наступление смерти или ОТ при оценке на 100-й день исследования). В соответствии с планом вторая стадия исследования не проводилась в том случае, если неэффективность лечения констатировали более чем у 6 из 11 пациентов в группе трансплантации от НРД и более чем у 3 из 11 пациентов в группе трансплантации от РД. Случаи отказа от проведения ТКСК ввиду развития проявлений токсичности, связанных с приемом руксолитиниба, прогрессирования заболевания или необходимости в выполнении спленэктомии перед вмешательством рассценивались как терапевтическая неудача. Если же исследование успешно переходило ко второму этапу, то его целью являлся набор в общей сложности 50 пациентов в группу трансплантации от РД и 26 пациентов – в группу трансплантации от НРД.

Результаты

Медиана возраста участников исследования составляла 59 (от 39 до 70) лет. Почти у половины (48%) пациентов был диагностирован первичный МФ, а у 52% имел место МФ, развившийся после истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. Мутации высокомолекулярного риска (HMR), определенные как

наличие генов *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2* или *IDH1/2*, были выявлены у 10 (50%) пациентов. На момент включения в исследование большинство (81%) пациентов ранее не принимали руксолитиниб. Все пациенты получили трансплантат клеток периферической крови. Медиана длительности периода последующего наблюдения за выжившими пациентами составляла 24 мес (от 9 до 33 мес).

Включение на I стадии

Группа трансплантации от РД. В целом в группу трансплантации от РД было включено 7 пациентов. В этой группе зафиксировано 3 случая терапевтической неудачи, поэтому дальнейший набор в нее происходил в соответствии с заранее определенными критериями. Двум из 3 пациентов так и не была выполнена ТКСК. У первого пациента в периферической крови были обнаружены бласты в количестве 10% на момент включения, а также комплексный кариотип, во время приема руксолитиниба у него констатировано быстрое прогрессирование заболевания в ОМЛ. Хотя эта трансформация не рассматривалась как связанная с применением руксолитиниба, данное событие рассценили как терапевтическую неудачу. После этого события в протокол были внесены поправки с целью ограничения набора, т.е. включали только пациентов с МФ в хронической фазе (бласты <10%). Другой пациент, получавший руксолитиниб, внезапно скончался по неизвестной причине. Третий случай терапевтической

неудачи в этой группе был обусловлен развитием первичного ОТ в +30-й день исследования.

Группа трансплантации от НРД. Всем 14 пациентам, включенным в группу трансплантации от НРД, данное вмешательство было выполнено в соответствии с планом. В этой группе было зафиксировано 4 случая терапевтической неудачи, включая 2 случая по причине вторичного ОТ и 2 случая по причине смерти в течение первых 100 дней.

Таким образом, из общего количества включенных в исследование пациентов (n=21) 19 больным (5 из 7 реципиентов от РД и всем 14 реципиентам от НРД) была выполнена запланированная ТКСК.

Терапия руксолитинибом перед ТКСК (n=21)

Как было указано выше, 2 пациента в группе трансплантации от РД не дошли до этапа выполнения ТКСК: 1 по причине прогрессирования заболевания в ОМЛ, а другой – ввиду внезапной смерти по неизвестной причине. Всем 19 пациентам, перенесшим ТКСК, была успешно постепенно снижена доза руксолитиниба, о возникновении синдрома высвобождения цитокинов, синдрома отмены либо спленомегалии вследствие прекращения приема препарата не сообщалось. После прекращения приема руксолитиниба ни у одного пациента не было зафиксировано каких-либо задержек в сроках проведения запланированной ТКСК.

Информация об оценке по MPN-SAF была доступна в отношении всех 19 пациентов, которым проводилась ТКСК, на момент включения в исследование и перед назначением режима кондиционирования. Достоверное улучшение балльной оценки по MPN-SAF наблюдалось у 9 (47%) пациентов, включая 6 пациентов со снижением исходных показателей на >50% и 3 пациентов с их снижением на 25-50%. У 4 пациентов селезенка исходно не пальпировалась. Из 11 пациентов, которым проводилась ТКСК и у которых были доступны данные о размерах селезенки, у 4 больных имело место уменьшение ее размера более чем на 50%, у 1 пациента – на 25-50%, а у 6 не отмечалось улучшения по сравнению с исходным размером до окончания лечения ритуксимабом.

Результаты ТКСК

Гематологическое восстановление и частота ОТ. Медиана времени до восстановления уровней нейтрофилов и тромбоцитов составила 23 дня (95% доверительный интервал – ДИ – 13-31) и 30 дней (95% ДИ 18-57) соответственно. У 3 пациентов развилось ОТ: у 1 – первичное, у 2 – вторичное. У обоих пациентов со вторичным ОТ отмечалось >95% приживление донорского трансплантата на +30-й день, но впоследствии выявлено уменьшение количества клеток крови. Кумулятивная частота ОТ через 24 мес составила 16% (95% ДИ 5-46%; рис. 2А).

У одного пациента с первичным МФ не отмечалось уменьшения размера селезенки или улучшения оценки по MPN-SAF перед проведением ТКСК. У двух пациентов с ОТ выявлено значимое уменьшение размера селезенки и улучшение показателей согласно MPN-SAF.

Острая и хроническая БТПХ. В целом острая БТПХ развилась у 12 пациентов (включая 3 случая 1 степени, 6 случаев 2 степени и 3 случая 3 степени). Кумулятивная частота острой БТПХ 1/2 и 3 степени через 24 мес составляла 48% (95% ДИ от 29 до 79%) и 16% (95% ДИ от 5 до 46%) соответственно (рис. 2Б). Ни у одного пациента не диагностирована острая БТПХ 4 степени или рефрактерная к кортикостероидам форма данной болезни.

Из 16 пациентов, оставшихся в живых к 100-му дню исследования, у 11 развилась хроническая БТПХ. У 6 из этих 11 пациентов хроническая БТПХ прогрессировала из острой БТПХ, а у остальных 5 пациентов хроническая БТПХ развилась *de novo*. Кумулятивная частота хронической БТПХ через 24 мес составляла 76% (95% ДИ от 50 до 100%; рис. 2В). Из 11 пациентов с хронической БТПХ у 8 отмечалась легкая форма болезни, а у 3 – средне-тяжелая. Случаев тяжелой хронической БТПХ не наблюдалось.

БРС, ОВ и ВВП. У 2 из 19 пациентов, которым была выполнена ТКСК, развился рецидив. Кумулятивная частота БРС у пациентов, перенесших ТКСК, составила 16% (95% ДИ 5-46%) через 100 дней исследования и 28% (95% ДИ 13-63%) через 2 года (рис. 2А). На основании анализа данных всех рандомизированных пациентов, начавших получать лечение (ITT-анализ), 2-летняя ОВ составляла 63% (95% ДИ 45-90%) у всех участников исследования (n=21), 51% (95% ДИ 24-100%) в группе трансплантации от РД (n=7) и 70% (95% ДИ 49-100%) – в группе трансплантации от НРД (n=14; рис. 2Г). Показатели ВВП через 2 года составили 59% (95% ДИ 40-86%), 51% (95% ДИ 24-100%) и 63% (95% ДИ 42-95%) соответственно. Не отмечалось различия в выживаемости между пациентами, имевшими 1 мутацию HMR, и пациентами без мутаций HMR (P=0,99). У всех пациентов,

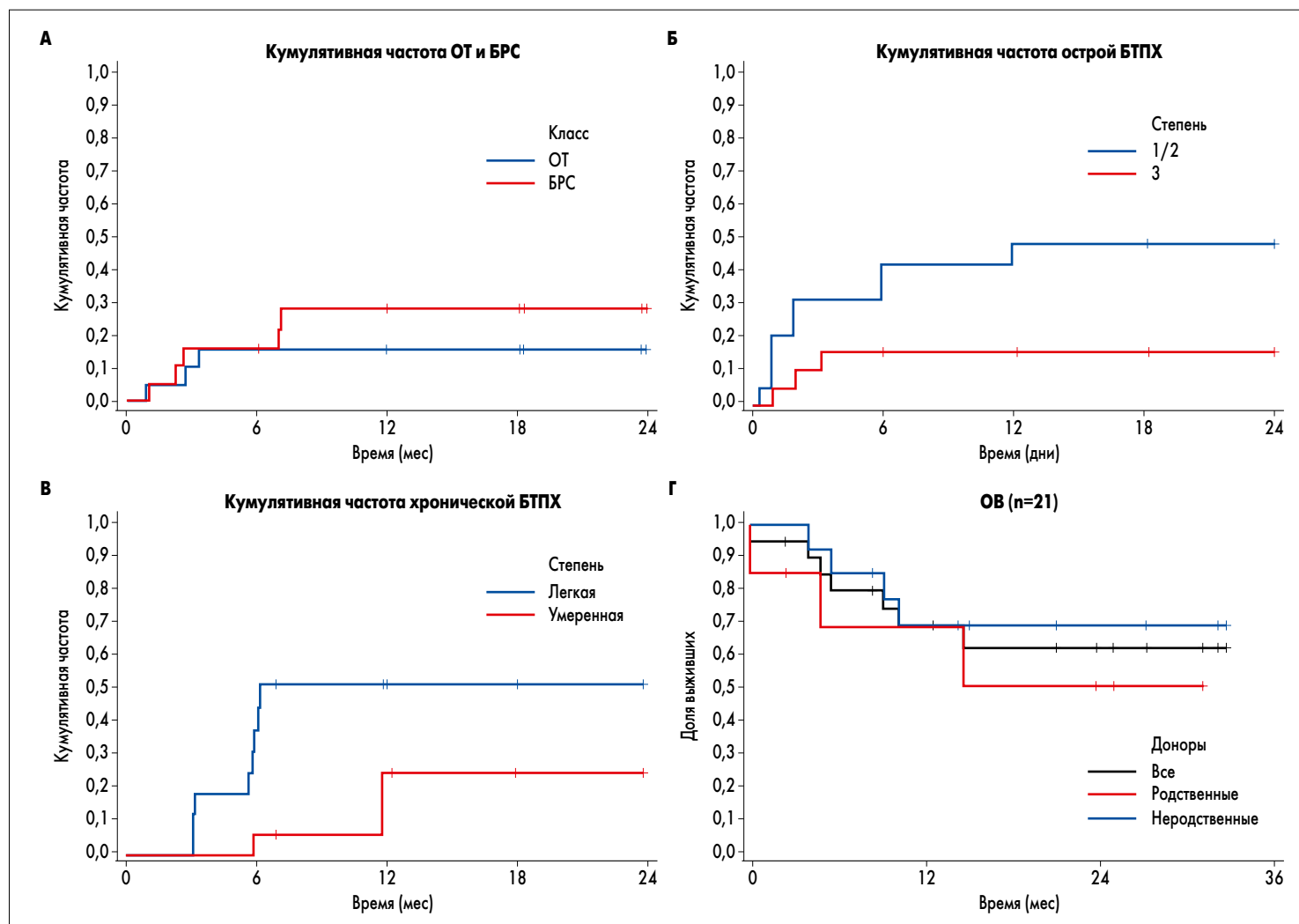


Рис. 2. Результаты ТКСК: А – кумулятивная частота ОТ (16%) и БРС (28%) через 2 года; Б – кумулятивная частота острой БТПХ 1/2 степени (48%) и 3 степени (16%); В – кумулятивная частота легкой (55%) и умеренной (21%) хронической БТПХ; Г – ОВ (в соответствии с анализом данных всех рандомизированных пациентов, начавших получать лечение) через 2 года, для всех пациентов (63%), пациентов, которым была проведена ТКСК от РД (51%) и от НРД (70%)

которым была выполнена ТКСК, 2-летняя ОВ составляла 66% (95% ДИ 46-93%), в группе трансплантации от РД – 60% (95% ДИ 29-100%) и в группе трансплантации от НРД – 70% (95% ДИ 49-100%).

Оценка результатов лечения пациентами

MPN-SAF. Были выявлены достоверные изменения в сравнении с исходной оценкой наиболее выраженной утомляемости согласно опроснику BFI через 30 дней (среднее значение – 1,7; 95% ДИ 0,25-3,08; P=0,03). Не наблюдалось достоверных изменений в сравнении с исходной оценкой по MPN-SAF TSS, поскольку все 95% ДИ включали 0. Отмечалась тенденция в направлении лучших показателей выживаемости у пациентов, у которых улучшение оценки по MPN-SAF TSS превышало 25%, в сравнении с больными, у которых степень улучшения составляла <25% (77% (95% ДИ 53-100%) против 56% (95% ДИ 31-100%; P=0,27).

Обсуждение

MPD-RC 114 – первое проспективное исследование с включением ингибитора JAK в комплексную терапию, предшествовавшую выполнению ТКСК у пациентов с МФ. Хотя включение терапии ингибиторами JAK в протоколы ТКСК теоретически представляет собой привлекательную возможность, в последние несколько лет по этому вопросу появлялись противоречивые данные. Так, предварительные результаты проспективного исследования JAK-ALLO по оценке использования ингибиторов JAK перед ТКСК продемонстрировали серьезные нежелательные явления в перитрансплантационный период – кардиогенный шок и синдром лизиса

опухоли. В связи с этим набор участников прекратили [21]. Предполагается, что способствовать развитию некоторых из этих явлений в ходе исследования JAK-ALLO могло резкое прекращение приема ингибитора JAK перед ТКСК. В другом ретроспективном исследовании у 2 пациентов сообщалось о серьезных нежелательных явлениях («рикошетной» спленомегалии, потребовавшей спленэктомии, и респираторном дистресс-синдроме), приведших к задержке ТКСК. Оба этих пациента прекратили прием ингибитора JAK более чем за 7 суток до начала подготовительной терапии [22].

В ретроспективных исследованиях описывались различные подходы к использованию ингибиторов JAK перед ТКСК, и в большинстве из них не предоставлена детальная информация о побочных эффектах терапии данными препаратами перед ТКСК [23, 24]. Более того, проблемой является систематическая ошибка отбора, поскольку в этих исследованиях результаты не обрабатывали методом ITT-анализа. В этом проспективном клиническом исследовании при использовании стратегии постепенного снижения дозы руксолитиниба с прекращением его приема за день до начала подготовительной терапии (режим кондиционирования) мы не наблюдали ни одного случая развития синдрома высвобождения цитокинов или синдрома отмены, «рикошетной» спленомегалии или задержек выполнения ТКСК. Эта стратегия позволила нескольким пациентам пройти ТКСК на фоне существенно ослабленного бремени симптомов.

Хотя эта стратегия реально осуществима, основным барьером на пути к улучшению результатов ТКСК при МФ по-прежнему остается ОТ, и только лишь

терапия ингибиторами JAK, очевидно, не сможет полностью его преодолеть. Для повышения результатов лечения необходимо лучшее понимание патофизиологии ОТ. Частота развития других осложнений, возникающих после ТКСК, таких как связанные с используемым режимом проявления токсичности, инфекционные осложнения, острая и хроническая БТПХ и БРС в текущем исследовании была аналогична таковой у пациентов с МФ, которым выполнялась ТКСК без назначения ингибиторов JAK [10, 11, 25]. Эти результаты свидетельствуют о том, что данная стратегия не оказывает отрицательного влияния на реализацию эффекта «трансплантат против лейкоза», который рассматривался в качестве возможной проблемы при разработке первоначального дизайна исследования. Следует отметить, что хроническая БТПХ преимущественно характеризовалась легким течением, ни одного случая тяжелой БТПХ не наблюдалось. Доклинические модели продемонстрировали благоприятные эффекты терапии ингибиторами JAK после трансплантации на течение БТПХ [26, 27], а в ходе нескольких продолжающихся в настоящее время исследований оценивается роль терапии ингибиторами JAK в лечении рефрактерной к кортикостероидам острой и хронической БТПХ.

Наше исследование имеет и определенные ограничения, связанные с малым размером выборки вследствие досрочного завершения набора пациентов. Поэтому полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Группа трансплантации от РД не достигла предварительно определенных критериев для перехода ко II стадии исследования, поскольку

2 пациентам так и не была выполнена трансплантация из-за прогрессирования заболевания в ОМЛ и внезапной смерти пациента во время терапии руксолитинибом. Хотя группа трансплантации от НРД соответствовала предусмотренным протоколом критериям перехода ко II стадии, дальнейший набор пациентов в это исследование был проблематичным, поскольку большинство больных МФ, направляемых врачами на ТКСК, ранее уже подвергались интенсивному лечению руксолитинибом. Даже несмотря на то, что у некоторых пациентов имело место значимое ослабление симптоматики перед ТКСК, частота ОТ и БРС не снизилась и оказалась сопоставимой с ранее опубликованными данными. Однако, невзирая на эти ограничения, сделанные в ходе данного исследования наблюдения несомненно полезны с клинической точки зрения, поскольку они позволяют включать терапию ингибиторами JAK в фазу предтрансплантационного лечения у соответствующих пациентов. Постепенное снижение дозы ингибиторов JAK непосредственно перед РКСИ позволяет пациентам начать подготовительную терапию к проведению ТКСК на фоне существенно уменьшенного бремени болезни.

Перевела с англ. **Елена Зотова**

Статья печатается в сокращении.

Список литературы, включающий 28 источников, находится в редакции.

Biol Blood Marrow Transplant 000. 2018; 1-9.

Больше материалов
здесь:



39

Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2 (колишня Механізаторів).

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

Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район..... область.....

вулиця..... будинок.....

корпус..... квартира.....

Телефон: дом.....

роб.....

моб.....

E-mail:.....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис.....

Здоров'я України[®]

Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.....

2.....

3.....

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

.....

.....

.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?.....

.....

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

.....

На яку тему?.....

.....

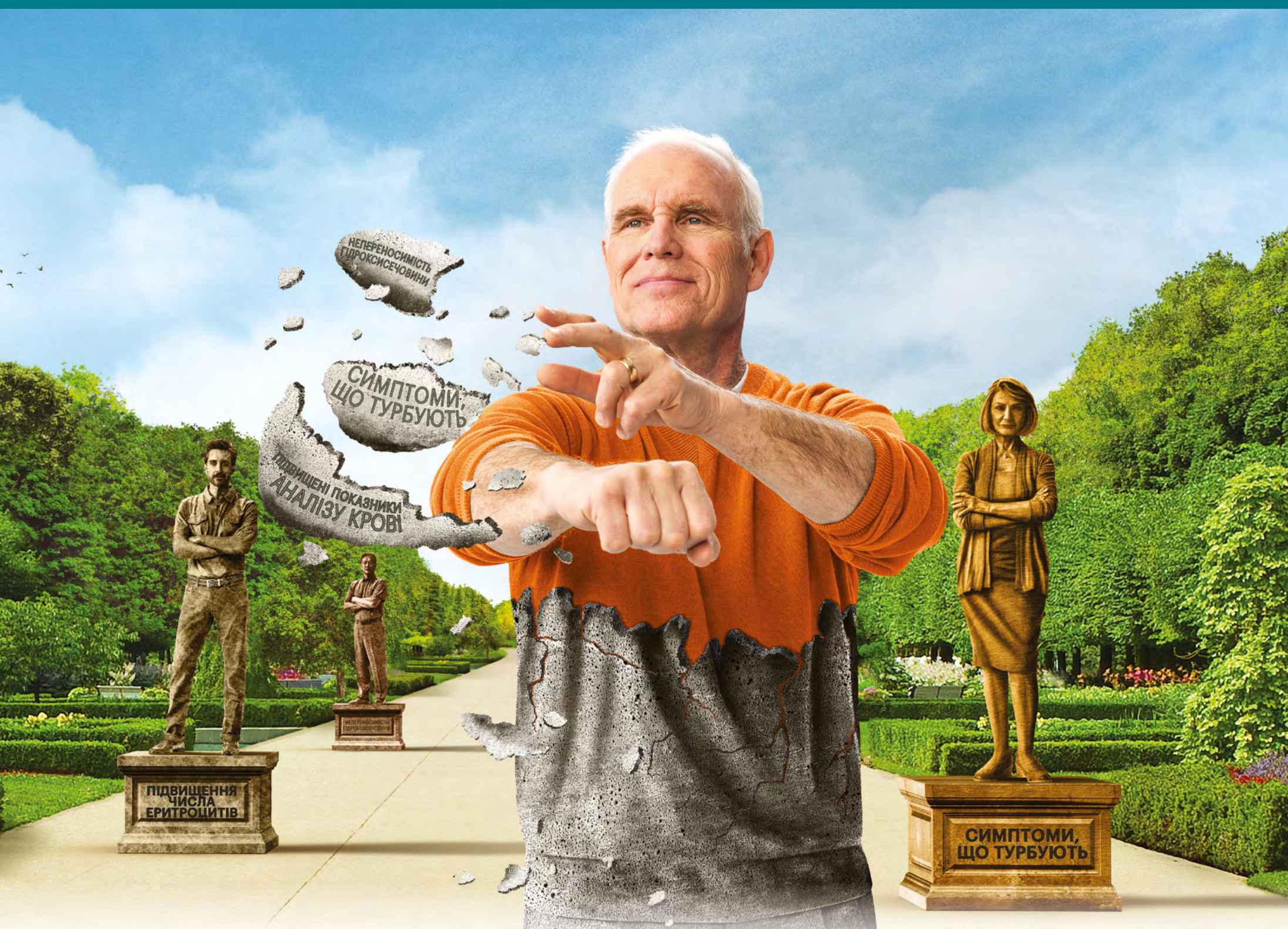
Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

.....

.....

ДЖАКАВІ® затверджений

для лікування пацієнтів з недостатнім контролем істинної поліцитемії (ІП)¹



Комплексний контроль клінічного перебігу істинної поліцитемії^{2, 3}

 **ДЖАКАВІ®**
руксолітиніб



ДЖАКАВІ. Важливо. Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися з інструкцією з медичного застосування лікарського засобу. **Склад.** Діюча речовина ruxolitinib; 1 таблетка містить 5, 15 або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01XE18. **Показання.** Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії або мієлофіброзу внаслідок есенційної тромбоцитемії. **Дозування.** До початку терапії необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів. Показники загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім – за клінічними показаннями до стабілізації показників крові. Рекомендована початкова доза становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 100 000/мм³ і 200 000/мм³ і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200 000/мм³. Немає достатньої інформації про застосування препарату пацієнтам з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50 000/мм³ і 100 000/мм³. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції сечовивідних шляхів; анемія; тромбоцитопенія; нейтрофілія; кровотечі (будь-які, в тому числі внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці, носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та ін., гематурія); збільшення маси тіла; гіперхолестеринемія; запаморочення; головний біль; підвищений рівень аланінамінотрансферази; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. Часто: оперізувальний герпес; внутрішньочерепні крововиливи; кровотечі шлунково-кишкового тракту; метеоризм. Нечасто: туберкульоз. **Упаковка.** 14 таблеток у блістері, по 4 блістери в коробці з картону пакувального. 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону в коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Ресстраційне посвідчення** № UA/13456/01/01; UA/13456/01/02; UA/13456/01/03. Наказ № 1820 МОЗ України від 16.08.2019.

Література. 1. Інструкція з медичного застосування препарату. 2. Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., Griesshammer M. et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015; 372(5):426-435. 3. www.jakavi.com

Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів. Інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозиумів на медичну тематику. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

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

UA/JAK/03.2020/03/32803