

інтенсивності дози хіміопрепаратів та/або відтермінуванні лікування. На жаль, у численних дослідженнях показано, що зменшення відносної інтенсивності дози знижує виживаність без прогресування та загальну виживаність пацієнтів онкологічного профілю (N. Denduluri, 2015; R.K. Hanna, 2013). При цьому у багатьох випадках персистуючої ТІХ навіть значне та багаторазове зменшення відносної інтенсивності дози не дозволяє відновити кількість тромбоцитів до прийняттого рівня. Коли це відбувається, часто необхідний перехід на небажаний режим терапії, а в деяких випадках — відміна лікування.

ТПО як основний регулятор утворення тромбоцитів

ТПО — глікопротеїн, який вважається основним регулятором утворення тромбоцитів (K. Kaushansky, 2016). Він діє через зв'язування зі своїми рецепторами (ТРО-R або c-Mpl) на багатьох гемопоетичних клітинах і чинить свій вплив на більшість стадій росту мегакаріоцитів. Механізм дії ТПО полягає у стимулюванні росту, диференціації та поділу тромбоцитарних прекурсорів (мегакаріоцитів) у кістковому мозку. ТПО також сприяє збереженню тромбоцитів у крові шляхом збільшення виживання тромбоцитів і зменшення їх фагоцитозу макрофагами. Недооціненим ефектом ТПО є те, що він запобігає апоптозу ранніх і пізніх мегакаріоцитів. Це може відігравати важливу захисну роль у пацієнтів, які отримують променеве лікування та ХТ (G. Zauli, 1997).

Умови, які спричиняють зниження рівня тромбоцитів у крові, такі як ТІХ, можуть бути пов'язані зі зниженням продукції ТПО або зі збільшенням розпадом чи зниженою виживаністю тромбоцитів. У таких випадках лікування спрямоване на збільшення рівня тромбоцитів шляхом стимуляції тромбоцитопоезу.

Розвиток клінічно значущих молекул ТПО відбувався у два етапи: ранні рекомбінантні молекули ТПО та нещодавно створені агоністи рецепторів ТПО (D.J. Kuter, 2014). Результати ранніх клінічних досліджень щодо застосування рекомбінантного ТПО при лікуванні багатьох тромбоцитопенічних захворювань були обнадійливими (С.Н. Moskowitz, 2007; S. Vadhan-Raj, 2000). Згодом дослідження були припинені через виявлену перехресну реактивність з ендегеним ТПО, що призводило до медикаментозної тромбоцитопенії (J. Li, 2001).

Другий етап включав розробку молекул ТПО другого покоління — агоністів рецепторів ТПО, таких як роміплостим, ельтромбопаг та аватромбопаг. Ці лікарські засоби не асоціюються з імунологічними ризиками, притаманними препаратам першого покоління, оскільки відрізняються за механізмом дії.

Вважається, що рецептор ТПО існує як неактивний попередньо сформований димер із проксимальним і дистальним гемопоетичним рецепторним доменом (HRD1 і HRD2 відповідно). Після зв'язування ТПО або його аналогів з дистальним відділом HRD2 змінюється конформація рецептора й активується низка шляхів передачі сигналу, які забезпечують збільшення утворення тромбоцитів (рис.). У свою чергу агоністи рецепторів ТПО зв'язуються з трансмембранною ділянкою рецептора та активують багато тих самих шляхів передачі сигналу, проте не конкурують за рецептор з ТПО, що і забезпечує відсутність ризику перехресних реакцій.

Зараз агоністи рецепторів ТПО схвалені регуляторними органами для лікування імунної тромбоцитопенії (H. Al-Samkari, 2019), апластичної анемії (D.M. Townsley, 2017), перипроцедурної тромбоцитопенії у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки (N.H. Afzal, 2014; A. Nagrebetsky, 2019) та тромбоцитопенії, пов'язаної з протівірусною терапією при гепатиті С. Завдяки широкій ефективності щодо багатьох причин тромбоцитопенії агоністи рецепторів ТПО є багатообіцяючим методом лікування при ТІХ. Дійсно, були опубліковані численні результати клінічних досліджень ранньої фази та обсерваційних досліджень, які свідчать про ефективність та безпеку цих препаратів для лікування ТІХ у пацієнтів зі злоякісними пухлинами. Якщо проаналізувати дані попередніх досліджень, найефективнішим препаратом з погляду профілактики ТІХ у пацієнтів онкологічного профілю є пероральний низькомолекулярний агоніст рецепторів ТПО ельтромбопаг.

Ельтромбопаг — перспективна молекула в лікуванні ТІХ

Ельтромбопаг — непептидний низькомолекулярний препарат з групи агоністів рецепторів ТПО, який зв'язується з трансмембранним доменом рецептора ТПО на поверхні

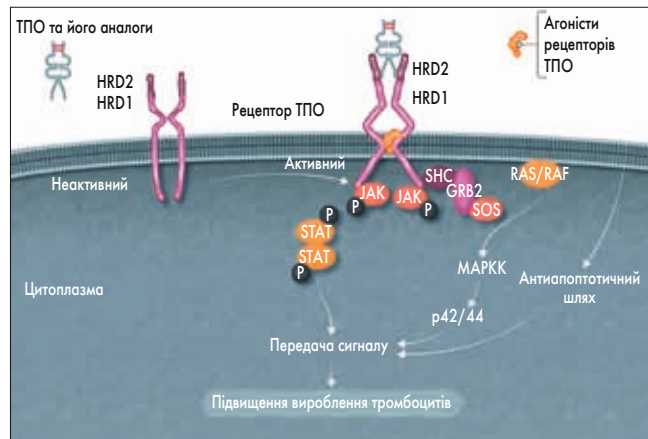


Рис. Механізм дії рекомбінантного ТПО та агоністів рецепторів ТПО

HRD — білок гемопоетичного рецепторного домену; STAT — перетворювач сигналу та активатор транскрипції; JAK — янус-кіназа; GRP2 — білок, зв'язаний з рецептором росту 2 типу; SOS — фактор обміну гуанінових нуклеотидів; RAS — вірус саркоми щурів (мала GTPаза); RAF — швидко розвинена фібросаркома; MAPK — мітогенактивована протеїнкіназа.

Таблиця 2. Результати репрезентативних досліджень (що включали 20 або більше пацієнтів) ельтромбопагу для лікування ТІХ

Дослідження	Характеристика пацієнтів	Режим ХТ	Основні висновки
Kellum та співавт. (2010)	183 пацієнти, які не отримували ХТ, з різними поширеними солідними пухлинами були рандомізовані на дві групи: плацебо або ельтромбопаг (50; 75 або 100 мг). 134 пацієнти завершили щонайменше 2 цикли і їхні дані могли бути оцінені Рандомізоване дослідження II фази	Карбоплатин і паклітаксел	Первинна кінцева точка (достовірна різниця у зміні кількості тромбоцитів від 1-го дня другого циклу до надіру тромбоцитів у пацієнтів, які отримували ельтромбопаг та плацебо) не досягнута. Пацієнти, які отримували ельтромбопаг, мали вищий рівень тромбоцитів на початку наступних циклів лікування
Winer та співавт. (2015)	26 пацієнтів з раком підшлункової залози були рандомізовані для отримання ельтромбопагу 100 мг або плацебо Рандомізоване дослідження I фази	Гемцитабін у монорежимі або гемцитабін + цисплатин чи карбоплатин	Середній надир тромбоцитів значно вищий у пацієнтів, які отримували ельтромбопаг Зниження дози ХТ або затримки лікування відбулися у 50% пацієнтів, які отримували плацебо, проти 14% пацієнтів, котрі отримували ельтромбопаг
Winer та співавт. (2017)	75 пацієнтів з різними солідними пухлинами були рандомізовані для отримання ельтромбопагу 100 мг або плацебо; лише 26 з них завершили заплановану кількість циклів Рандомізоване дослідження II фази	Гемцитабін у монорежимі або гемцитабін + цисплатин чи карбоплатин	Пацієнти, які отримували ельтромбопаг, мали вищий рівень тромбоцитів, нижчу частоту ТІХ, швидше відновлення кількості тромбоцитів і меншу частоту знижень дози/затримок лікування або пропущених доз через тромбоцитопенію
Zhu та співавт. (2017)	Загалом до дослідження було включено 153 пацієнти з ТІХ 3/4 ступеня тяжкості. Пацієнтів рандомізували на три групи залежно від призначеної терапії: група ельтромбопагу (n=51), група агоніста рецепторів ТПО (n=50) та контрольна група без медикаментозного лікування (n=52)		У групах ельтромбопагу та агоніста рецепторів ТПО реєстрували найвищі показники тромбоцитів, нижчу частоту кровотеч та потреби в переливанні тромбоцитів порівняно з контрольною групою. Побічні явища, пов'язані з лікуванням, зареєстровані у 7 (13,7%) і 6 (12,0%) пацієнтів у групах ельтромбопагу та агоніста рецепторів ТПО відповідно, усі вони були легкими та мінущими

клітин-попередників тромбоцитів і забезпечує підвищення вироблення тромбоцитів у кістковому мозку та їх релізу у кровотік. Важливо відмітити, що ельтромбопаг не конкурує з ТПО за зв'язування з рецептором, оскільки зв'язується з іншим сайтом на рецепторі. Це дає йому можливість стимулювати гемопоетичні стовбурові клітини та сприяти їх диференціації у тромбоцитарні прекурсорі, не конкуруючи при цьому з ендегеним ТПО (H. Al-Samkari, 2021).

У дослідженні щодо профілактики ТІХ (NCT00102726) 183 пацієнти повторно отримували плацебо або ельтромбопаг у дозах 50; 75 або 100 мг у 2-11-й день протягом щонайменше двох 21-денних циклів ХТ. Згідно з отриманими результатами, ельтромбопаг добре переносився; первинна кінцева точка (різниця в кількості тромбоцитів від 1-го дня до надіру тромбоцитів у циклі 2) не була досягнута, але кількість тромбоцитів після надіру була вищою у групі ельтромбопагу для циклів 1 і 2, ніж у пацієнтів у групі плацебо (A. Kellum, 2010). Основні дослідження використання ельтромбопагу при ТІХ представлені в таблиці 2.

В іншому дослідженні II фази вивчали ефективність ельтромбопагу для профілактики ТІХ у пацієнтів, які отримували тільки гемцитабін (42 пацієнти) або гемцитабін з карбоплатином чи цисплатином (32 пацієнти) протягом шести циклів ХТ. Пацієнти були рандомізовані (1:2) для отримання плацебо або ельтромбопагу 100 мг/добу протягом 5 днів до і ще раз щодня протягом 5 днів після ХТ (E.S. Winer, 2017). Згідно з отриманими даними, застосування ельтромбопагу добре переносилося без підвищеного ризику тромбозу. Пацієнти, які отримували ельтромбопаг, мали дещо нижчу частоту тромбоцитопенії 3/4 ступеня (27/50 (54%) проти 16/23 (70%)) і дещо вищу кількість тромбоцитів, ніж пацієнти, котрі отримували плацебо. Зафіксовано менше випадків зниження дози хіміопрепаратів, затримки введення дози та пропущених доз через тромбоцитопенію у 2-6-му циклах (15/38 (39%), ніж плацебо (10/19 (53%)).

У багатьох дослідженнях було продемонстровано безпеку та хорошу переносимість ельтромбопагу у пацієнтів з онкогематологічною патологією, у тому числі й після виконання аутологічної трансплантації (D. Rivera, 2018). У нещодавно проведеному дослідженні S. Paul та співавт. (2018) оцінювали ефективність ельтромбопагу як засобу для лікування тромбоцитопенії у пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом. Результати дослідження продемонстрували ефективність ельтромбопагу щодо підвищення рівня тромбоцитів, частота відповіді склала 82% (S. Paul, 2018).

Висновки

Ельтромбопаг — нова перспектива лікування ТІХ у пацієнтів онкологічного профілю. Механізм його дії, який відрізняється від рекомбінантного ТПО, сприяє стимуляції гемопоетичних стовбурових клітин і відновленню рівня тромбоцитів. Для підтвердження ефективності та безпечності ельтромбопагу в цій популяції пацієнтів необхідні додаткові клінічні дослідження та спостереження. Однак наразі ельтромбопаг є перспективною опцією лікування ТІХ та може бути розглянутий у режимі лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Література

- Kuter D.J. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. *Haematologica*. 2022 June; 107 (6). <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279512>.
- Gao A., Zhang L., Zhong D. Chemotherapy-induced thrombocytopenia: literature review. *Discover Oncology*. 2023; 14. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-023-00616-3>.
- Al-Samkari H. Thrombopoietin receptor agonists for chemotherapy-induced thrombocytopenia: a new solution for an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 (1): 286-295. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000374>.

Підготувала Анна Хиць

ЕЛЬТРОМБОПАГ-ВІСТА

НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ЛІКУВАННІ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ

Інформація про лікарський засіб Ельтромбопаг-Віста для фахівців охорони здоров'я для застосування в професійній діяльності.
Діюча речовина: ельтромбопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну).
Фармакотерапевтична група. Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. Показання. Для лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенією (ІТП) віком від одного року, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Для лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С (ВГС), якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Для лікування дорослих пацієнтів з набутотою апластичною анемією важкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Протипоказання. Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента лікарського засобу. Див.Інструкцію. Спосіб застосування та дози. Режим дозування є індивідуальним і ґрунтується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта і особливості захворювання. Метою лікування ельтромбопагом є не нормалізація кількості тромбоцитів. Спосіб введення. Пероральне застосування. Таблетки слід приймати щонайменше за дві години до або через чотири години після вживання будь-яких продуктів, таких як антациди, молочні продукти (чи інші продукти, що містять кальцій) або мінеральні добавки, що містять полівалентні катіони (наприклад, залізо, кальцій, магній, алюміній, селен і цинк).
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. Синтон Хіспанія, С. Л. / Synthon Hispania, S.L.
Перед застосуванням уважно ознайомитись з інструкцією. Зберігати в місцях, недоступних для дітей.
РП МОЗ України №UA/19832/01/01 і №UA/19832/01/02.