

С.В. Клименко, д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, **О.Ю. Мищенко**, отдел медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Группа классических Rh-негативных миелоидных неоплазий включает истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию и идиопатический миелофиброз. Среди перечисленных Rh-негативных миелоидных неоплазий миелофиброз характеризуется наиболее неблагоприятным течением и медианой общей выживаемости менее 6 лет.

Миелофиброз (МФ) может быть как первичным, так и развиваться из истинной полицитемии (пост-ИП МФ) и эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЭТ МФ). Признаками заболевания являются фиброз костного мозга, спленомегалия, лейкоэритробластоз, экстрамедуллярный гемопоэз и большое количество конституциональных симптомов, в частности кахексия, слабость, зуд, боли в костях, лихорадка, потливость. Смертность при МФ обусловлена как прогрессированием самого заболевания, сопровождающимся коморбидностью, так и осложнениями – инфекциями, кровотечениями, тромбозами. В части случаев (20-30%) МФ трансформируется в острый миелоидный лейкоз, лечение которого крайне затруднительно.

Основные терапевтические мероприятия при МФ направлены на снижение риска тромбообразования, борьбу с анемией, нормализацию размеров селезенки, уменьшение выраженности конституциональных симптомов. До недавнего времени терапевтическими опциями были аллогенная трансплантация костного мозга, использование циторедуктивных агентов, спленэктомия и облучение селезенки, трансфузии эритроцитарной массы, применение эритропоэтина, андрогенов и иммуномодуляторов. Однако углубление понимания молекулярных основ заболевания, открытие в 2005 году специфической для заболевания генетической аномалии, а именно мутации JAK2 V617F, а позднее мутаций генов MPL, LNK, 12-го экзона JAK2, привело к разработке специфических молекул – ингибиторов, в первую очередь белков семейства JAK.

Поскольку интенсивность лечебных мероприятий может варьировать в диапазоне от наблюдения за пациентом до аллогенной трансплантации костного мозга, был разработан ряд балльных систем для оценки прогноза и стратификации терапевтической тактики (табл.). Международная прогностическая балльная система (IPSS) применима при постановке диагноза, в то время как динамическая международная прогностическая балльная система (DIPSS) и динамическая международная прогностическая балльная система плюс (DIPSS plus) могут использоваться на любом этапе наблюдения за больным. Балльные системы позволяют прогнозировать выживаемость пациента. Для лиц, отнесенных к низкому, среднему-1, среднему-2 и высокому риску согласно шкалы IPSS, средняя выживаемость составляет 11,3, 7,9, 4 и 2,3 года соответственно. Использование балльных систем позволяет объективизировать процесс принятия решения, что особенно актуально для инициации процедуры аллогенной пересадки костного мозга (рис.). Исследования последних лет продемонстрировали худший прогноз у больных МФ, носителей мутаций генов ASX1, EZH2, IDH1/2 и SRSF2. Следует рассмотреть в дальнейшем включение данных маркеров в систему оценки прогноза и планирование лечебной тактики.

Таблица. Модели прогноза течения идиопатического миелофиброза

Критерии	IPSS1	DIPSS2	DIPSS-Plus3
Возраст >65 лет	1 балл	1 балл	1 балл
Конституциональные симптомы	1 балл	1 балл	1 балл
Гемоглобин <100 г/л	1 балл	2 балла	1 балл
Лейкоциты >25×10 ⁹ /л	1 балл	1 балл	1 балл
Бласты в периферической крови ≥1%	1 балл	1 балл	1 балл
Тромбоциты <100×10 ⁹ /л	не учитывается	не учитывается	1 балл
Потребность в трансфузиях эритроцитарной массы	не учитывается	не учитывается	1 балл
Неблагоприятный кариотип +8, -7/7q, -5/5q, +17q, 12p, 11q23	не учитывается	не учитывается	1 балл

IPSS (International Prognostic Scoring System): низкий риск – 0 баллов; промежуточный-1 риск – 1 балл; промежуточный-2 риск – 2 балла; высокий риск – ≥3 баллов.
DIPSS (Dynamic IPSS): низкий риск – 0 баллов; промежуточный-1 риск – 1-2 балла; промежуточный-2 риск – 3-4 балла; высокий риск – 5-6 баллов.
DIPSS-plus: низкий риск – 0 баллов; промежуточный-1 риск – 1 балл; промежуточный-2 риск – 2-3 балла; высокий риск – 4-6 баллов.

Аллогенная трансплантация костного мозга является в настоящее время единственной излечивающей опцией для больных МФ. Однако, поскольку средний возраст пациентов с МФ составляет 67 лет, а наличие тяжелой сопутствующей патологии очень распространено, использование



трансплантации значительно ограничено из-за токсичности, риска отторжения трансплантата, болезни трансплантата против хозяина. Для пациентов молодого возраста, которые являются кандидатами на процедуру, 3-летняя выживаемость без прогрессии достигает 40-50%. Показаниями являются ожидаемая выживаемость менее 5 лет, трансфузионная зависимость и/или высокий риск лейкемической трансформации.

Циторедуктивные агенты долгое время оставались препаратами выбора при МФ. Цель их приема – уменьшение размеров селезенки, снижение лейкоцитоза, риска тромбообразования. Гидроксимочевина (ГМ) использовалась наиболее часто и позволяла достичь удовлетворительного ответа при дозах 1-2 г/сут. Однако в большинстве случаев использование препарата при спленомегалии сопровождается развитием лейкопении и тромбоцитопении. Уменьшение размеров селезенки на 25 и 50% отмечается у 35 и 17% пациентов, получающих ГМ, соответственно. Для лиц, у которых ГМ не эффективна или плохо переносится, опциями циторедуктивной терапии могут быть бусульфид или мелфалан. Эти препараты не желательны для пациентов молодого возраста, поскольку значительно увеличивают риск вторичного миелоидного лейкоза.

Сложности с контролем размеров селезенки с помощью циторедуктивных препаратов приводят к необходимости проведения части больных спленэктомии. Операция ассоциируется со значительной смертностью (9%) и высоким уровнем осложнений (31%), часто сопровождается быстрым формированием экстрамедуллярных очагов кровотечения в печени и значительным повышением риска тромбоза. Поэтому операция резервируется для небольшого числа пациентов с рефрактерным гемолизом или анемией, симптоматической спленомегалией с портальной гипертензией, обширными инфарктами селезенки, тяжелым гиперкатаболическим синдромом. Решение о проведении спленэктомии требует тщательной оценки рисков и ожидаемой пользы, пристального послеоперационного наблюдения.

Радиотерапия является альтернативой спленэктомии для пациентов с симптоматической спленомегалией и адекватным уровнем тромбоцитов (более 50×10⁹/л). По сообщению Клиники Мейо, при средней дозе облучения селезенки 277 сГр за 7,5 фракций уменьшение ее размеров наблюдалось у большинства пациентов с МФ при медиане ответа, длившейся шесть месяцев. Однако у 44% больных развилась глубокая цитопения, которая оказалась фатальной в 13% случаев. Поэтому низкодозовую лучевую терапию используют при МФ с осторожностью, чаще при появлении внеселезеночных экстрамедуллярных очагов кровотечения, например при вовлечении плевры или брюшины.

При назначении иммуномодуляторов также в некоторых случаях можно ожидать уменьшения селезенки. При лечении низкими дозами талидомида (50 мг/сут) частота ответа достигает 20%, леналидомида – 33%. Ежемесячное внутривенное назначение кладрибина при массивной, рефрактерной спленомегалии уменьшает размер органа до 50% случаев. Однако такое лечение сопровождается тяжелой, хотя и обратимой цитопенией. Интерферон альфа как в традиционной, так и пегелированной форме демонстрирует минимальную клиническую активность в отношении спленомегалии и по этой причине обычно не рекомендуется.

В то же время иммуномодуляторы, такие как талидомид, леналидомид, помалидомид, достаточно эффективны для купирования анемии. Эти агенты ингибируют неоангиогенез путем дисрегуляции ростового фактора эндотелия сосудов, основного ростового фактора фибробластов и фактора некроза опухоли. Кроме анемии, иммуномодуляторы демонстрируют некоторую эффективность и в отношении тромбоцитопении. Талидомид обычно используется в комбинации с преднизолоном. Побочные эффекты талидомида и преднизолона, впрочем, выводят комбинацию во вторую линию терапии анемии при МФ. В случае МФ, ассоциированного с del(5d31), опцией выбора первой линии лечения анемии является леналидомид. Такие пациенты не только характеризуются высокой вероятностью полной нормализации картины крови, но и достижения молекулярной ремиссии. Ожидается, что клинические исследования по использованию комбинации помалидомида и преднизолона в лечении анемии при МФ докажут эффективность этой опции терапии.

Значительная часть пациентов с МФ все же нуждается в трансфузиях эритроцитарной массы – стандартном подходе при симптоматической анемии. Поскольку трансфузии эритроцитов при МФ сопряжены с иммунологическим и инфекционным риском, при повторных переливаниях может развиваться гемосидероз с необходимостью хелаторной терапии, востребованными являются и другие опции, стимулирующие эритропоэз. Ответ на эритропоэтин с большей вероятностью следует ожидать у трансфузионно-независимых пациентов с относительно высоким исходным уровнем гемоглобина. У 20 пациентов с МФ и анемией, леченных эритропоэтином, ответ был зарегистрирован в 45% случаев, но длительным он оказался лишь у 20% пациентов.

В качестве стимуляторов эритропоэза могут применяться андрогены. Андрогенные гормоны стимулируют эритропоэз

Продолжение на стр. 4.

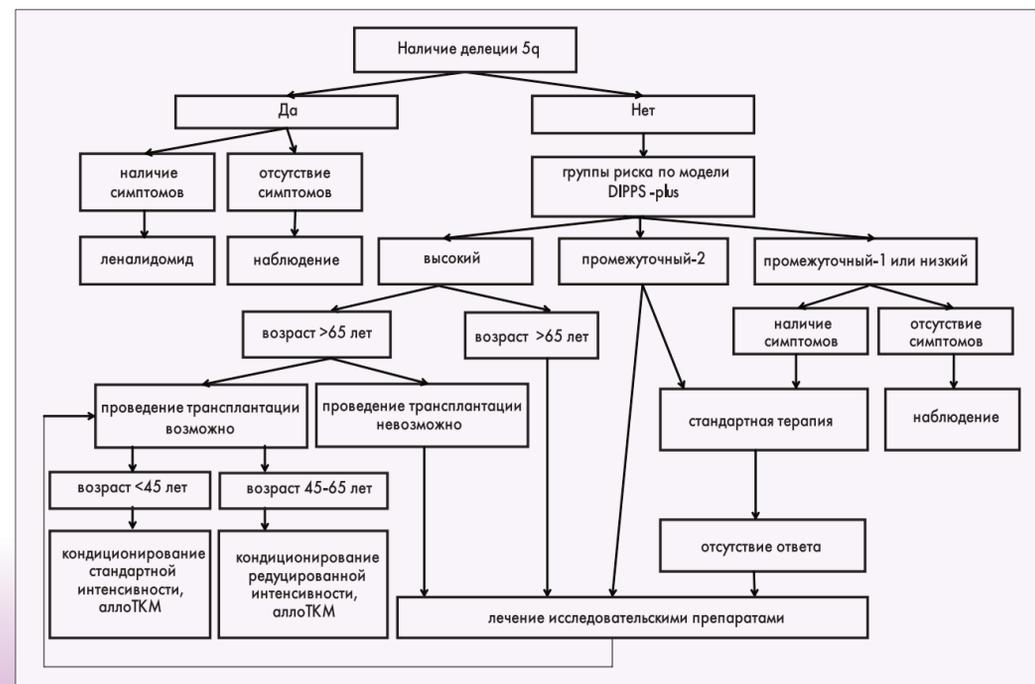


Рис. Схема алгоритма терапии идиопатического миелофиброза

С.В. Клименко, д.м.н., профессор кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця,
О.Ю. Мищенко, відділ медичної генетики ГУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», г. Київ

Лечение миелофиброза в эру ингибиторов JAK

Продолжение. Начало на стр. 3.

у больных МФ с рефрактерной анемией, приводят к повышению уровня гемоглобина, количества ретикулоцитов, снижению потребности в трансфузиях. Побочные эффекты лечения андрогенами включают задержку жидкости в организме, повышение либидо, гирсутизм, аномальные значения печеночных тестов и развитие опухолей печени.

Следует отметить, что в случае невозможности проведения аллогенной трансплантации костного мозга традиционные препараты и лечебные мероприятия предоставляли ограниченные возможности для достижения эффекта и его длительности при лечении МФ. Кроме того, такие лекарственные средства, как бусульфид, мелфалан, талидомид, даназол, интерферон, не имели МФ в перечне официально утвержденных показаний по причине отсутствия результатов доказательных исследований III фазы, поэтому разработка и появление на рынке ингибиторов JAK2-киназы существенно улучшила перспективы пациентов в отношении ответа на терапию, выживаемости и качества жизни, стандартизации лечения. Руксолитиниб (Джакави) является первым и пока единственным ингибитором JAK2-киназы, зарегистрированным в США, Канаде и Европе для лечения МФ. Его одобрение стало следствием получения результатов двух рандомизированных исследований 3-й фазы COMFORT, включавших пациентов с первичным, пост-ИП или пост-ЭТ МФ среднего-2 или высокого риска по шкале IPSS. В исследовании COMFORT-I пациенты были рандомизированы 1:1 на прием руксолитиниба и плацебо, в исследовании COMFORT-II – 2:1 на прием руксолитиниба и лучшего доступного лечения.

Основная конечная точка исследования COMFORT-I – редукция размера селезенки на 35% и более была зафиксирована с помощью МРТ через 24 недели терапии в исследовании COMFORT-I у 41,9% больных на руксолитинибе и лишь у 0,7% на плацебо.

В исследовании COMFORT-II этот показатель через 48 недель терапии составил 28% на руксолитинибе и 0% – на лучшем доступном лечении. Руксолитиниб демонстрировал

свою эффективность независимо от мутационного статуса гена JAK2.

Сокращение селезенки было длительным, 67% пациентов в COMFORT-I и до 80% лиц в COMFORT-II сохраняли ответ более чем 48 недель. При продолжении наблюдения до 102 и 112 недель соответственно, медиана длительности ответа на руксолитиниб достигнута не была.

Исследования COMFORT также продемонстрировали значительное улучшение качества жизни пациентов, принимающих руксолитиниб. Улучшение самочувствия было быстрым с исчезновением основных конституциональных симптомов у ответчиков в течение первых 4 недель приема.

Как и ожидалось, исходя из известного механизма действия препарата, лечение руксолитинибом может сопровождаться развитием анемии и тромбоцитопении. В обоих исследованиях COMFORT гемоглобин достигал надир на 12-й неделе лечения, далее стабилизировался на уровне, сниженном в среднем на 10 г/л от исходного, к 24-й неделе. Однако анемия и тромбоцитопения лишь изредка (до 1%) были причиной прекращения лечения руксолитинибом и легко контролировались путем модификации дозы препарата и/или трансфузии эритроцитарной массы.

Негематологические побочные эффекты были редкостью во всех группах исследований COMFORT.

Анализ выживаемости подтвердил существенные преимущества у пациентов, которые получали руксолитиниб, как при сравнении с группой плацебо, так и с группой лучшего доступного лечения. Вероятная причина лучшего выживания – нормализация общего состояния и аппетита пациентов, уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов. Углубленный анализ данных позволяет предполагать уменьшение степени фиброза у части пациентов, свидетельствует об уменьшении нагрузки мутантной аллелью у больных, получающих руксолитиниб.

Ответ на препарат обычно отмечается через 3-6 месяцев после начала приема. Для больных, которые не демонстрируют редукцию размера селезенки и уменьшение конституциональных симптомов к этому сроку, должна быть

рассмотрена возможность иной терапии. Если по каким-либо причинам пациент должен прервать лечение руксолитинибом, которое было эффективным, делать это следует путем постепенного снижения дозы. Резкая отмена препарата уже через неделю может привести к возобновлению исходных симптомов и состояния.

Руксолитиниб можно рекомендовать в качестве терапии первой линии больным МФ с наличием конституциональных симптомов опухолевой интоксикации и/или спленомегалии.

Таким образом, в последние годы существенным образом изменилась парадигма лечения МФ, а результаты терапии заболевания значительно улучшились. Ключевой вклад в эти достижения привнес новый класс молекул – ингибиторов JAK2, в частности руксолитиниб (Джакави). Дальнейшая оценка эффективности нового подхода к терапии МФ должна включать анализ отдаленных результатов и безопасности, эффективности комбинированного назначения ингибиторов JAK2, значения экспрессии молекулы CD34+, аллельной нагрузки, изменения степени фиброза для прогнозирования преимущества в выживании для пациентов, которые их получают. Следует оценить, снизится ли риск лейкемической трансформации МФ благодаря приему таких препаратов, как руксолитиниб. Вероятно, будут открыты возможности для предотвращения трансформации ИП и ЭТ в пост-ИП и пост-ЭТ МФ. Необходимо определить маркеры, которые позволят установить больных МФ с лучшими шансами при лечении ингибитором JAK2, ответом на ту или иную комбинацию с его включением. Результаты исследований COMFORT открывают новые перспективы в лечении МФ. Появление руксолитиниба и других ингибиторов JAK в клинической практике позволит разработать новые стандарты лечения и мониторинга больных с МФ, что является революционным шагом в развитии гематологии.

Список литературы находится в редакции.

3

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГС «Українська асоціація міждисциплінарної медицини»
БФ «За безпеку медицину»
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

Національний конгрес

Київ
1-3 квітня 2014 року

Донецьк
22 квітня 2014 року

Дніпропетровськ
17 вересня 2014 року

Вінниця
жовтень 2014 року

Харків
жовтень 2014 року

Львів
листопад 2014 року

Одеса
листопад 2014 року

Ресстрація на інтернет-порталі www.chil.com.ua

Організатор: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»
Адреса: м. Київ, вул. Боженна, 86Е, 4 під'їзд, 1 поверх, тел./факс +38 (044) 200-17-73,
e-mail: office@newvivo.com.ua

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ 5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14-16 жовтня 2014 року

Київська ПЛАЗА UFI Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки: Кабінет Міністрів України, Міністерство охорони здоров'я України, Міністерство економіки України, Міністерство освіти і науки України, Державна служба України з питань людських ресурсів

Партнери: MEDRADIOLOGY, MEDLAB, MEDTECH, MEDSOLUTIONS, MEDREHAB&PHYSIO, MEDCLEANTECH, MEDINNOVATION, MEDDENT, MEDESTHETICS

Організатори: LAM, TOSHIBA, SOFTON

Співорганізатори: MEDICA EXPO, PHARMA EXPO

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

50 науково-практичних заходів

600 українських та зарубіжних доповідачів - експертів

16 000 фахівців

400 компаній учасниць з 20 країн

передбачена видача сертифікатів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки

Одночасно з Форумом відбувається III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA & WELLNESS

Healthcare Travel Expo

Стань частиною масштабної міжнародної події!

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 | med@imtkiev.ua

3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 | congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua