

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР



Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Здоров'я нації – добробут держави

ISSN 2521-1137

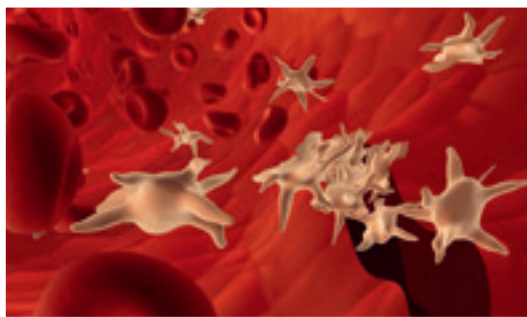
www.health-ua.com

Онкологія

Гематологія

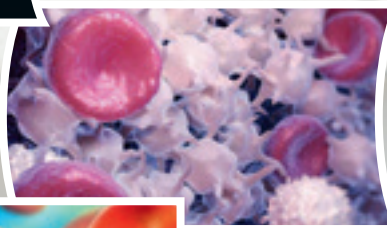
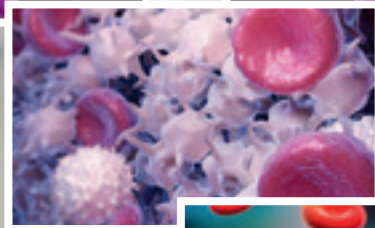
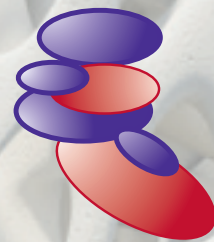
Хіміотерапія

Спеціальний випуск
№ 2 • Квітень 2019 р.
1000 примірників



Спецвипуск

Онкогематологія



З М І С Т

Руксолитиниб в терапії миелофіброза	
С.В. Клименко	4
Прошлое и будущее в мониторинге и лечении хронической миелоидной лейкемии	
И.С. Дягиль, И.В. Дмитренко	8
От хронической иммунной тромбоцитопении к тяжелой апластической анемии: последние представления об эволюции элтромбопага	12
Ельтромбопаг у лікуванні імунної тромбоцитопенії	16
Активність ельтромбопагу при тяжкій апластичній анемії	
Ф. Шайнберг	21



Для пацієнтів з ІТП* у яких захворювання рецидивує після терапії кортикостероїдами¹

Час поглянути за межі імуносупресивної терапії для досягнення стійкої відповіді²⁻⁵

Пероральна терапія один раз на день



РЕВОЛАД™

Важливо: слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.¹ **Склад:** діюча речовина: ельтромбопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну). **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Ангіоморфогенні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. **Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імунною (ділопатичною) тромбоцитопенією пурпурою, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). 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. Лікування дорослих пацієнтів з набутото апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Противпоказання.** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Дозування.** Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **Початкова доза.** Початкова доза препарату складає 25 мг 1 раз на добу. Не потрібно змінювати дозу пацієнтам східноазійського походження або пацієнтам із легким порушенням функції печінки. **Моніторинг та коригування дози.** Дозу ельтромбопагу збільшують на 25 мг кожні 2 тижні до досягнення кількості тромбоцитів, оптимальної для початку противірусної терапії. **Лікування пацієнтів із хронічною ідіопатичною тромбоцитопенією пурпурою (ІТП).** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів ≥ 50000 /мкл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалося впродовж 1-2 тижнів після початку терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалося впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату. **Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу — 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочинати зі зменшеної дози — 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 3 до 6 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу — 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 1 до 3 років.** Рекомендовано застосовувати лікарський засіб у рідкій пероральній лікарській формі. **Моніторинг та коригування дозування.** Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів ≥ 50000 /мкл та підтримувати його для зменшення ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. **Побічні реакції. При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, парестезія, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, ринорея, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та білірубіну крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судороги м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорагія, пірексія. **Популяція дослідження ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, збільшений рівень трансамінази, екіміозис, артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, пірексія. Часто: нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, знижений апетит, гіпоглікемія, підвищений апетит, неспокій, депресія, несприятливість, сухість очей, свербіж очей, катаракта, жовтяниця очей, нечіткість зору, погіршення зору, плаваючі помутніння в склістому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирців на слизовій оболонці рота, блювання, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, збільшений рівень білірубіну крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехія, висипання, свербіж, кров'яні плями, лущення шкіри, макулозне висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астенія, периферичний набряк, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блістері з поліамід/алюмінів� фольги/полівінілхлориду. По 4 блістери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блістери (для таблеток по 50 мг) в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/11300/01/01; UA/11300/01/02. Наказ МОЗ України 29.12.2015 №914. Зміни внесено наказ МОЗ України 29.11.2017 № 1495.

* ІТП — імунна тромбоцитопенія.

Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад. 2. Trotter P1.2, Hill QA3. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018 Nov 27;9:369-384. 3. Bohn JP1, Steurer M1. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. Memo. 2018;11(3):241-246. doi: 10.1007/s12254-018-0428-7. 4. Wong RSM1, Saleh MN2, Khelif A3, Salama A4, Portella MS05, Burgess P6, Busell JB7. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527-2536. 5. <http://www.revola.de.com/>

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. Матеріал підготовлений у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній Новартіс. Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

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

С.В. Клименко, д. мед. н., профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Руксолитиниб в терапии миелофиброза

Развитие миелофиброза (МФ) сопровождается спленомегалией, цитопенией, снижением выживаемости пациентов и качества их жизни. Он может быть первичным заболеванием (ПМФ), либо возникает после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии. Хотя патогенез МФ окончательно неизвестен, считается, что в его развитии задействованы мутации в генах, регулирующих сигнальные пути цитокинов, а также эпигенетические события. У большинства пациентов с МФ выявляют мутации по крайней мере одного гена, приводящие к изменению нормальной активации сигнального пути JAK-STAT. Чаще всего речь идет о мутации JAK2V617F, но известны также мутации CALR и MPL (P. Ho et al., 2015).

Для коррекции симптомов заболевания и спленомегалии применяется руксолитиниб – JAK-ингибитор, эффективность которого не зависит от наличия мутаций. Этот препарат был впервые утвержден для применения в терапии МФ в 2011 г. и сегодня входит в стандарты терапии более чем 80 стран мира.



С.В. Клименко

Клиническая эффективность руксолитиниба в терапии МФ была оценена в нескольких клинических исследованиях (табл. 1). В исследованиях I и II фазы определялись максимальная допустимая доза препарата и соответствующие схемы дозирования (B. Dupriez, P. Morel, J. Demory et al., 1996). Средний период от момента постановки диагноза у пациентов составил 6 лет, 82% были JAK2V617F-положительными и большинство пациентов ранее получали лечение другими препаратами (86%). Максимальная переносимая доза руксолитиниба составила 25 мг дважды в сутки или 100 мг один раз в день. Дозолимитирующим токсическим эффектом была тромбоцитопения, которая носила обратимый характер. Была распространена также дозозависимая миелосупрессия. Авторы сообщили о сокращении в размерах селезенки и уменьшении выраженности связанных с заболеванием симптомов (усталость, ночная потливость и зуд) у большинства пациентов. Важно отметить, что воздействие на общую выживаемость отличалось в зависимости от центра, в котором осуществлялось лечение, колеблясь от отсутствия какой-либо разницы в общей выживаемости по сравнению с контролем (отношение рисков (HR) не сообщается, $p=0,43$; A. Tefferi, M.R. Litzow, A. Pardanani, 2011) до улучшения общей выживаемости в другом центре (HR 0,58, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,39 до 0,85, $p=0,005$) (S. Verstovsek, H.M. Kantarjian, Z. Estrov et al., 2012).

Также было показано, что сокращение пальпаторной длины селезенки ниже реберной дуги на 50% примерно эквивалентно сокращению на 35% объема этого органа, согласно измерениям при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). Оценка по МРТ была принята в качестве первичной конечной точки в последующих исследованиях, посвященных применению ингибиторов JAK в терапии МФ.

В исследовании III фазы COMFORT-I приняли участие 309 пациентов с ПМФ или вторичным МФ (после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии), с промежуточным-2 или высоким риском заболевания согласно международной прогностической шкале IPSS, увеличением размеров пальпируемой селезенки более чем на 5 см ниже реберной дуги, количеством тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$. Пациенты получали руксолитиниб (15 мг дважды в день, если исходный уровень тромбоцитов составлял от 100 до $200 \times 10^9/\text{л}$, или 20 мг дважды в день, если количество тромбоцитов превышало $200 \times 10^9/\text{л}$) или плацебо. У большей части пациентов, получавших руксолитиниб (41,9% против 0,7% пациентов, принимавших плацебо, $p<0,001$), отмечалось уменьшение объема селезенки на $\geq 35\%$ и практически у всех больных (97%) наблюдалось уменьшение объема селезенки в какой-то момент исследования. Сообщалось о значительном улучшении симптомов по модифицированной шкале

Таблиця 1. Ефективність руксолитиніба в терапії МФ: результати клінічних досліджень

Исследова-ние	Характеристики пациентов	Лечение	Первичная конечная точка	Исход	Общая выживаемость
Фаза I-II	n=153 53% – ПМФ 15% – ВМФ пост-ИП 32% – ВМФ пост-ЭТ 28% – средний-2 риск 65% – высокий риск 7% – риск не определен	Руксолитиниб 25 мг дважды в день 50 мг дважды в день или 25-200 мг в сутки	Максимально переносимая доза (исходя из тромбоцитопении). Дозирование. Ответ	МПД 25 мг дважды в сутки или 100 мг в день Ответ: 44% имели $\geq 50\%$ снижение пальпаторной длины селезенки	2-летняя – 84%
COMFORT-I Рандомизированное контролируемое Фаза III	n=309 Рефрактерность или непереносимость доступной терапии 50% ПМФ 31% – ВМФ пост-ИП 18% – ВМФ пост-ЭТ Средний-2 риск 41,3% – руксолитиниб 35,1% – плацебо Высокий риск 58,1% – руксолитиниб 64,3% – плацебо	Руксолитиниб 15 мг дважды в сутки или 20 мг дважды в сутки в зависимости от уровня тромбоцитов или плацебо	Число пациентов с $\geq 35\%$ уменьшением объема селезенки к 24 неделе по данным МРТ или КТ	Руксолитиниб: 41,9% Плацебо: 0,7% p<0,0001	HR 0,50 (95% ДИ 0,25-0,98, p=0,04) после 32 недель; HR 0,36 (95% ДИ 0,204-1,035), используя статистический подход, учитывающий смещение (RPSFT) после 34 мес
COMFORT-II Рандомизированное контролируемое Фаза III	n=219 53% – ПМФ 31% – ВМФ пост-ИП 16% – ВМФ пост-ЭТ Средний-2 риск 40% – руксолитиниб 40% – НДТ Высокий риск 60% – руксолитиниб 59% – НДТ	Руксолитиниб 15 мг дважды в сутки или 20 мг дважды в сутки в зависимости от уровня тромбоцитов или НДТ	Число пациентов с $\geq 35\%$ уменьшением объема селезенки к 48 неделе по данным МРТ или КТ	Руксолитиниб: 28% НДТ: 0% p<0,0001	HR 0,48 (95% ДИ 0,28-0,85, p=0,009)
ROBUST открытое	n=48 ПМФ, ВМФ пост-ИП или пост-ЭТ 29% – средний-1 риск 27% – средний 2 риск 44% – высокий риск	Руксолитиниб 15 мг дважды в сутки или 20 мг дважды в сутки в зависимости от уровня тромбоцитов; титрование дозы до 25 мг дважды в сутки	Успешное лечение определяется как $\geq 50\%$ уменьшение длины селезенки или $\geq 50\%$ снижение выраженности симптомов по MF-SAF к 48 неделе	50% (95% ДИ 35,2-64,8%) достигнута первичная конечная точка	Общая выживаемость в течение 48 недель – 89% (95% ДИ 75-95%)

ПМФ – первичный миелофиброз, ВМФ пост-ИП – вторичный миелофиброз после истинной полицитемии, ВМФ пост-ЭТ – вторичный миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии, НДТ – наилучшая доступная терапия, ДИ – доверительный интервал, МПД – максимально переносимая доза, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ – компьютерная томография.

оценки MF-SAF в течение 24 недель на фоне терапии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (45,9 и 5,3% соответственно, $p < 0,0001$). После того как медиана наблюдения достигла 34 мес, HR для общей выживаемости был благоприятен для группы руксолитиниба (HR 0,69, 95% ДИ от 0,46 до 1,03, $p = 0,067$), несмотря на то что большинство пациентов (72%) первоначально были рандомизированы в группу плацебо и впоследствии были переведены в группу руксолитиниба (S. Verstovsek, R.A. Mesa, J. Gotlib et al., 2015). Перекрестный дизайн исследования приводит к предвзятой оценке, вследствие чего влияние руксолитиниба на общую выживаемость может быть преувеличено. Статистический подход, который корректирует это смещение, предполагает HR 0,36 (95% ДИ 0,204 до 1,035).

В исследование COMFORT-II включены 219 пациентов с ПМФ или вторичным МФ (после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии), имеющих заболевание промежуточного-2 или высокого риска по IPSS. Пациенты были рандомизированы для получения руксолитиниба (15 мг два раза в сутки при уровне тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$, или 20 мг два раза в сутки при уровне тромбоцитов $> 200 \times 10^9/\text{л}$) или наилучшей доступной терапии (НДТ). Большая часть пациентов в группе руксолитиниба достигли сокращения объема селезенки на $\geq 35\%$ в течение 48 недель, по сравнению с теми, кто получал НДТ (28% против 0%). Медиана продолжительности ответа со стороны селезенки составила приблизительно 4 года (F. Cervantes, A. Vannucchi, J.-J. Kiladjan et al., 2013). Кроме того, качество жизни у пациентов, принимавших

руксолитиниб, улучшилось. После того как медиана наблюдения достигла 35 мес, было показано улучшение выживаемости в группе, получавшей руксолитиниб, по сравнению с группой НДТ (HR 0,48; 95% ДИ от 0,28 до 0,85, $p=0,009$). Анализ подгрупп, проведенный в каждом исследовании, продемонстрировал пользу от терапии руксолитинибом независимо от мутационного статуса JAK2V617F (С. Harrison, J.-J. Kiladjian, H. Al-Ali et al., 2012). Руксолитиниб улучшал выживаемость независимо от мутационного статуса, а также снижал риск смерти у пациентов с наличием дополнительных прогностически неблагоприятных мутаций (ASXL1, EZH2, SRSF2 и IDH1/2) с HR 0,57 (95% ДИ: 0,30-1,08) по сравнению с НДТ (P. Guglielmelli, F. Biamonte, G. Rotunno et al., 2014). В настоящее время проводится два открытых исследования: одно – среди пациентов с низким количеством тромбоцитов (EXPAND), другое – среди пациентов с заболеванием промежуточного риска-1 (JUMP). Окончательные результаты этих исследований ожидаются.

Кому показана терапия руксолитинибом

Показания для назначения руксолитиниба включают лечение состояний, связанных с наличием спленомегалии или симптомов миелофиброза у больных с ПМФ или вторичным МФ (после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии). Упомянутые выше исследования были проведены среди пациентов с высоким и промежуточным-2 риском по IPSS. Существуют также ограниченные доказательства клинической пользы руксолитиниба у пациентов с промежуточным-1 риском, которые имеют симптомы заболевания. Эти свидетельства получены из нерандомизированных исследований (P. Giraldo, F. Palandri, G. Palumbo et al., 2015; A.J. Mead, D. Milojkovic, S. Knapper et al., 2015). Нет данных об использовании руксолитиниба пациентами с МФ и низким риском по IPSS. Тем не менее возможность его применения, особенно пациентами

с наличием неблагоприятных факторов прогноза (например, мутаций высокого риска), должна быть рассмотрена в будущих клинических исследованиях. В то время, как молекулярное тестирование для JAK2-, CALR- и MPL-мутаций может быть полезным для диагностики, оно не влияет на принятие решения о назначении терапии руксолитинибом, поскольку его эффективность не зависит от мутационного статуса JAK2. В каждом из исследований COMFORT скорость трансформации миелофиброза в острую миелоидную лейкемию (ОМЛ) не изменялась под воздействием руксолитиниба. Руксолитиниб имеет ограниченную активность у пациентов с ОМЛ, возникшей на фоне миелопролиферативных заболеваний, но его не следует рассматривать как адекватную монотерапию для данного заболевания (A. Eghtedar, S. Verstovsek, Z. Estrov et al., 2012). В этом случае первоочередное внимание следует уделять терапии с прямым влиянием на ОМЛ.

Начало терапии руксолитинибом

В соответствии с результатами исследований COMFORT-I и COMFORT-II, рекомендуется коррекция начальной дозы руксолитиниба, основанная на исходном уровне тромбоцитов у пациента (табл. 2). Хотя у некоторых пациентов эффект наступает при дозах от 5 мг дважды в день, частота ответа в целом выше у пациентов, начинавших с дозы по крайней мере 10 мг дважды в день. Дозу можно титровать в соответствии с эффективностью и переносимостью вплоть до максимума – 25 мг дважды в сутки. В опорных исследованиях медиана дозы руксолитиниба уменьшилась с 20 мг дважды в день (для пациентов с начальным уровнем тромбоцитов $>200 \times 10^9/л$) до 15 мг дважды в день продолжительностью до 90 недель, в то время как для тех, кто начинал с 15 мг дважды в день, доза снизилась до 10 мг дважды в день примерно к 24-й неделе (S. Verstovsek, R.A. Mesa, J. Gotlib et al., 2015).

Альтернативной стратегией является начало терапии с более низких доз руксолитиниба, разделенных на два приема, и последующее постепенное титрование доз в соответствии с переносимостью и ответом на лечение. Эта стратегия может улучшить переносимость и снизить риск побочных эффектов, однако она не изучена систематически в клинических испытаниях. При любом подходе следует помнить, что терапия руксолитинибом должна быть по возможности непрерывной из-за риска развития синдрома отмены и быстрого возврата симптомов при прекращении лечения. По этой же причине при незначительных проявлениях токсичности рекомендуется уменьшать дозы постепенно, не прерывая лечения. Дозы должны быть сокращены примерно на 50% у пациентов, которым вводят сильные ингибиторы СYP3A4, такие как кларитромицин, антиретровирусные препараты (например, ритонавир).

Таблица 2. Рекомендованные стартовые дозы руксолитиниба

Уровень тромбоцитов	Стартовая доза, мг
От 50 до $100 \times 10^9/л$	5 дважды в день
От 100 до $200 \times 10^9/л$	15 дважды в день*
$>200 \times 10^9/л$	20 дважды в день**
* Исходный уровень тромбоцитов $<150 \times 10^9/л$ с высокой вероятностью предполагает редукцию дозы до 10 мг дважды в сутки или менее. ** Рассматривается возможность более низкой начальной дозы руксолитиниба при уровне гемоглобина $<10 г/дл$.	

Ефективність

Ефективність повинна оцінюватися клінічно, а також по оцінці стану пацієнтами. Використання опросника загального стану MF-SAF може бути корисним доповненням. Немає необхідності в проведенні МРТ або УЗІ при оцінці реакції з боку селезінки. Титування дози є ключовим для ефективного контролю побічних ефектів. Зменшення спленомегалії та тяжкості симптомів найбільш виражено у пацієнтів при прийомі як мінімум 10 мг руксолітиніба двічі на день, хоча немає доказів зв'язку між інтенсивністю лікування та загальною виживаемістю пацієнтів.

Якщо реакція оцінюється як неадекватна (на основі клінічної оцінки розміру селезінки або вираженості симптомів), доза повинна бути поступово збільшена. Рекомендовано збільшувати дозу перший раз після по крайней мере 4 тижнів первинного лікування та в подальшому робити це не частіше, ніж кожні 2 тижні. Лікування не повинно оцінюватися як неефективне, якщо не проводилося титування до максимально допустимої дози – 25 мг двічі на день. Улучшення симптомів на фоні терапії руксолітинібом досягається швидко, багато пацієнтів відзначають значуще покращення стану протягом 1-2 тижнів з початку лікування. Якщо, незважаючи на відповідне підвищення дози, протягом 3-х місяців відсутня реакція на лікування в відношенні симптомів або розмірів селезінки, слід розглянути альтернативні підходи до лікування.

Безпека

У більшості пацієнтів в дослідженні COMFORT до початку лікування була діагностована анемія 2-ї ступеня або більше (гемоглобін <100 г/л). У більшості пацієнтів спостерігалося зниження рівня гемоглобіна до нижчої точки – від 15 до 20 г/л нижче базового рівня – з 8-ї по 12-ю тижню лікування з поступовим відновленням до досягнення нового стійкого стану – приблизно 10 г/л нижче базового рівня. Тому необхідна клінічна оцінка стану пацієнтів на предмет необхідності гемотрансфузій. Важливо диференціювати анемію, пов'язану з лікуванням (яка зазвичай виникає в перші кілька місяців терапії руксолітинібом), анемію, пов'язану з прогресуванням захворювання (яка, як правило, має більш пізній початок), та анемію, викликану іншими причинами (наприклад, шлунково-кишковим кровотеченням). Як варіант лікування анемії, виниклої внаслідок терапії руксолітинібом, може розглядатися гемотрансфузія, а не зниження дози при досягненні хорошого контролю симптомів мієлофіброза.

Тромбоцитопенія визначалася в дослідженні I фази як токсичний ефект, що обмежує дозу руксолітиніба. Зниження рівня тромбоцитів на фоні руксолітиніба є характерним. Тромбоцитопенія 3-ї або 4-ї ступеня (тромбоцити <50 × 10⁹/л) зустрічається приблизно у 10% хворих з початковими показателями 100 × 10⁹/л або вище, як правило, в перші 8 тижнів лікування та зазвичай зворотна при зниженні дози. Відновлення рівня тромбоцитів вище 50 × 10⁹/л спостерігається протягом 14 днів.

Поточна рекомендація для пацієнтів з кількістю тромбоцитів від 50 до 100 × 10⁹/л передбачає починати терапію руксолітинібом з дози 5 мг двічі на день з можливістю підвищення титрування дози під пристальним наглядом лікаря. Існують дуже обмежені дані лікування пацієнтів з початковим рівнем тромбоцитів нижче 50 × 10⁹/л; тим не менше це можливо, оскільки у деяких таких пацієнтів спостерігається парадоксальне зростання рівня тромбоцитів на фоні руксолітиніба. В цих випадках початкова доза руксолітиніба повинна бути низькою; необхідно ретельно зважувати співвідношення ризику та користі, забезпечити пристальне спостереження за пацієнтом.

Резистентність до терапії

Механізми розвитку вторинної резистентності недостатньо добре вивчені. Приблизно 50% пацієнтів отримують терапію руксолітинібом протягом 3 років, основними причинами припинення терапії є прогресія захворювання, смерть та побічні ефекти. Лікування слід продовжувати, поки пацієнт отримує від нього користь, або до розвитку непереносимої токсичності. Захворювання зазвичай прогресує протягом тижнів після припинення терапії руксолітинібом, більшість симптомів швидко повертається. Прогресію захворювання не слід плутати з синдромом відміни (синдромом системного запального реакції), про який повідомляли окремі пацієнти. Іноді синдром відміни виникає на фоні припинення терапії руксолітинібом із-за супутніх захворювань, що сприяють розвитку системного запального реакції. В таких випадках рекомендовано поступове зниження дози руксолітиніба протягом більше 7-10 днів і/або супутнє лікування кортикостероїдами (наприклад, 20-30 мг преднізолону на день).

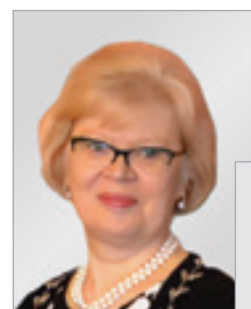
Більше матеріалів
тут:



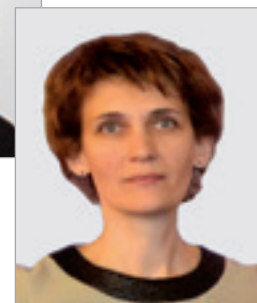
И.С. Дягиль, д. мед. н., И.В. Дмитренко, к. биол. н.,
ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Прошлое и будущее в мониторинге и лечении хронической миелоидной лейкемии

Для лечения хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ) сегодня существует широкий спектр лекарственных средств. Правильное применение имеющихся терапевтических возможностей важно для получения хороших клинических результатов. Перспективой развития данной терапии является отмена лечения при достижении стойкой и длительной молекулярной и клинической ремиссии. Основа успешной терапии – эффективная интеграция клинического и лабораторного мониторинга больных ХМЛ. Определение уровня молекулярного ответа во время лечения через установленные временные промежутки служит важным критерием для оптимального ведения больных, а скрининг мутации домена *BCR-ABL1* киназы – для пересмотра схемы лечения пациентов, которые не достигли оптимального молекулярного ответа при терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК).



И.С. Дягиль



И.В. Дмитренко

Более глубокий молекулярный ответ (ниже 4,5 log) связан с улучшением долгосрочной выживаемости пациентов и рассматривается как путь к достижению клинико-молекулярной ремиссии и возможность прекращения специфического лечения. Для оценки результативности лечения ХМЛ используются автоматизированные аналитические системы, эволюция методов продолжается. В литературе последних лет активно обсуждаются аспекты улучшения существующих методов мониторинга ХМЛ, направленные на создание предпосылок для отмены терапии при клинико-молекулярной ремиссии у пациентов с ХМЛ. Технологии, применяемые для оценки молекулярного ответа, постоянно совершенствуются, позволяя определять меньшее число репликации *BCR-ABL* домена, что в свою очередь дает возможность установить молекулярный ответ ниже 4,5 log.

Широкое применение ИТК (иматиниба, нилотиниба, дазатиниба и других препаратов) резко изменило исход для пациентов с ХМЛ. Пациенты с ХМЛ, получающие ИТК, имеют почти «нормальную» продолжительность жизни. В настоящий момент рассматриваются два важных вопроса: качество жизни при приеме специфического лечения и экономические последствия лечения пациентов на протяжении их жизни.

С увеличением продолжительности жизни пациентов с ХМЛ экономическая составляющая таргетной терапии возрастает с каждым годом, существенно влияя на систему здравоохранения. В то же время отмена терапии при ХМЛ ведет к развитию резистентности, что сужает арсенал возможностей для пациента, т.е. снижает шансы больного на контроль заболевания и повышает риск прогрессии.

В данном аспекте возникает естественный вопрос о целесообразности отмены терапии и возможных последствиях данного решения.

Такая стратегия активно изучается в настоящее время. Более 900 пациентов официально прекратили прием ИТК для оценки молекулярной эффективности в условиях клинических испытаний. Однако многие вопросы, касающиеся глубины молекулярной ремиссии, длительности лечения, прогнозирующих факторов, а также безопасности, по-прежнему остаются открытыми.

Основной вопрос при проведении данных исследований лежит в плоскости определения клинико-молекулярного ответа при ХМЛ, а также мониторинга эффективности лечения и длительности сохранения молекулярного ответа.

Поэтому методология мониторинга молекулярного ответа является важной составляющей проведения данных исследований. Кроме того, подбор кандидатов для отмены терапии требует тщательной оценки динамики сохранения молекулярного ответа перед вынесением решения об отмене терапии.

Для оценки молекулярного ответа определяется уровень транскриптов *BCR-ABL1* посредством полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Рабочие протоколы исследований и используемое оборудование могут варьировать в зависимости от лаборатории.

В 2005 г. была введена международная шкала (IS) для стандартизации измерений *BCR-ABL1*, полученных в разных лабораториях, и создания преемственности в отчетах о результатах исследований. Использование шкалы IS

позволяет стандартизировать значения *BCR-ABL1*, полученные с применением разнообразных аналитических систем, что значительно повышает точность определения молекулярного ответа. Также обеспечивается возможность проведения межлабораторных исследований. По шкале IS стандартизированный базовый уровень соответствует 100%; большой молекулярный ответ (MMR или MR^3 , где индекс указывает на порядок уменьшения) соответствует уровню $BCR-ABL1 \leq 0,1\%$ (рис.).

В соответствии с рекомендациями ELN от 2013 г. по лечению ХМЛ, достижение MMR, а также других ключевых уровней наличия транскриптов *BCR-ABL1* (10 и 1%) в настоящее время используется для определения оптимального ответа, прогноза результатов терапии или неудачи лечения. При оценке эффективности терапии большое значение придается достижению молекулярного ответа. Самые последние рекомендации по ХМЛ (NCCN 2015, ELN 2013) предлагают продолжать лечение ИТК на неопределенное время у всех больных, ответивших на терапию (табл. 1).

Результаты не стандартизированной по IS лаборатории являются полезными для понимания динамики молекулярного ответа. Адаптация таких лабораторий к системе стандартизации IS требует либо экспериментального расчета (и периодического контроля) фактора преобразования путем обмена партий образцов между референтным центром и лабораторией, занимающейся мониторингом состояния пациента с ХМЛ (Muller et al., 2009; Balasubramanian et al., 2012; Yoshida et al., 2012), либо, возможно, использования одного из коммерческих наборов, содержащих контрольные материалы, откалиброванные по международным стандартам (White et al., 2010, 2013, 2015).

Основные этапы молекулярного ответа, определяемые у пациентов, получающих терапию ИТК, базируются на сроках его достижения и выраженности.

Помимо MMR, недавно были определены два дополнительных этапа достижения MR: «ранний MR» и «глубокий MR».

Ранний MR определяет достижение уровня транскриптов *BCR-ABL1* $\leq 10\%$ через 3 мес и $\leq 1\%$ через 6 мес от начала лечения.

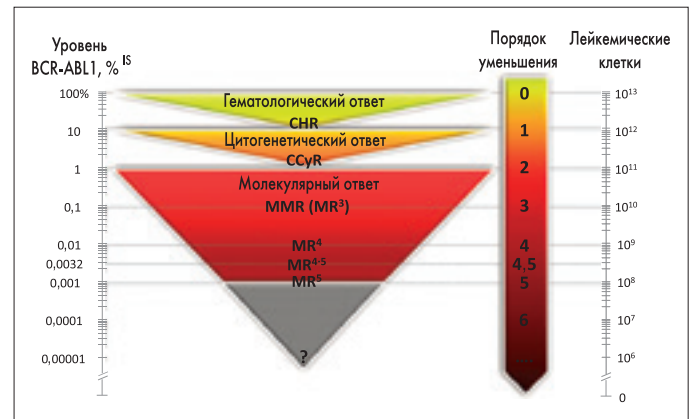


Рис. Ключевые уровни молекулярного ответа (MR) по международной шкале (IS).

Шкала IS позволяет стандартизировать измерение транскриптов *BCR-ABL1*, полученных в разных лабораториях на различном оборудовании и с отличающимися протоколами исследования. По шкале IS, MR определяется, как уменьшение на порядки от стандартизированного базового уровня. В зависимости от глубины достижения MR пациенты могут быть разделены на тех, кто имеет MR^4 , $MR^{4.5}$, а также тех, кто имеет MR^5 , при обеспечении достаточной чувствительности ПЦР (см. табл. 1). MR^5 – самый глубокий уровень MR, который можно измерить с применением ПЦР-РВ: серая область и знак вопроса показывают, что ниже этого уровня минимальная остаточная болезнь не может быть обнаружена и количественно оценена даже усовершенствованными методами детекции и при идеальных условиях эксперимента, но клетки лейкемии могут по-прежнему присутствовать в организме. CHR – полный гематологический ответ; CCyR – полный цитогенетический ответ; MMR – большой молекулярный ответ; MR – молекулярный ответ в соответствии с уменьшением на порядки (4, 4,5 или 5) от стандартизированного базового уровня

Несколько независимых исследований (Hanfstein, 2012; Ohm, 2012; Jain, 2013; Huges, 2014; Jabbour, 2014; Brummendorf, 2015) согласованно показали, что уровень молекулярного ответа 10% предсказывает скорость и глубину любого последующего ответа и коррелирует с клиническими результатами. Пациенты с уровнями транскриптов *BCR-ABL1* $\leq 10\%$ через 3 мес (и $\leq 1\%$ через 6 мес) достоверно имели более высокую вероятность достижения полного цитогенетического ответа (CCyR) и MMR, а также более глубокого MR и показали достоверно лучшую выживаемость без прогрессии и общую выживаемость. Поэтому критерий раннего MR является важным

Таблица 1. ELN 2013: определение ответа на терапию ИТК при ХМЛ

Временные точки	Оптимальный ответ	Субоптимальный ответ	Неудача терапии	Предостережение
На момент диагностики	НП	НП	НП	Высокий риск Клон. эволюция/Ph+
3 мес	CHR+ SCyR (Ph+<65%)	Нет CyR (Ph+>95%)	Менее чем CHR	Нет
6 мес	PCyR (Ph+<35%)	Менее чем PCyR (Ph+>35%)	Нет CyR (Ph+>95%)	Нет
12 мес	CCyR (Ph+=0%)	PCyR (Ph+<35%)	Менее чем PCyR (Ph+>35%)	Менее чем MMR
18 мес	MMR	Менее чем MMR	Менее чем CCyR (Ph+>0%)	Нет
В любое время	Стабильный/улучшающийся MMR	Потеря MMR Мутации*	Потеря CHR, CCyR Мутации* Клон. эволюция/Ph+	Повышение уровня транскрипта Клон. эволюция/Ph-

CHR – полный гематологический ответ; CyR – цитогенетический ответ; SCyR – малый цитогенетический ответ; PCyR – частичный цитогенетический ответ; CCyR – полный цитогенетический ответ; MMR – большой молекулярный ответ; НП – не получен.

аргументом при оценке ближайших и отдаленных результатов лечения.

Прогностическое значение $BCR-ABL1 \leq 10\%$ через 3 мес справедливо для пациентов, получающих ИТК 2-го поколения во 2-й линии терапии после переключения с иматиниба (Brandford, 2012; Kim, 2013; Voquimpani, 2014; Shah, 2014). Данный факт подтвержден и для пациентов, получающих в 1-й линии терапии ИТК 2-го поколения (нилотиниб или дазатиниб) (Marin, 2012; Jain, 2013; Huges, 2014; Jabbour, 2014; Brummendorf, 2015).

Кроме понятия раннего MR существует определение оптимального молекулярного ответа. Рекомендации ELN от 2013 г. определяют достижение $BCR-ABL1 \leq 10\%$ через 3 мес и $\leq 1\%$ за 6 мес как «оптимальный ответ».

Глубокий MR соответствует MR^4 или более (см. рис.). Под глубиной молекулярного ответа понимают степень снижения уровня транскриптов $BCR-ABL1$. Результаты оценки нижнего уровня MR зависят от уровня детекции тест-системы 4,5 log или 4 log.

Глубокий MR достигается у значительной части пациентов, получавших иматиниб, и у еще большей части пациентов, получавших nilотиниб и дазатиниб в 1-й линии терапии (Cortes, 2014; Hughes, 2014; Castagnetti, 2015; Gugliotta, 2015; Hjorth-Hansen, 2015; Kalmanti, 2015). Исследования последних лет, в ходе которых изучалась эффективность применения ИТК 2-го поколения в 1-й линии терапии ХМЛ, показали достоверно более высокий потенциал в плане сроков и глубины достижения молекулярного ответа у больных ХМЛ.

Три независимых исследования продемонстрировали, что достижение самых глубоких уровней MR (подтвержденный $MR^{4,5}$ и/или неопределяемый уровень транскрипта $BCR-ABL1$) связано со значительно лучшими долгосрочными результатами для пациентов с ХМЛ, получавших ИТК (Press, 2007; Etienne, 2014; Nehlmann, 2014). С другой стороны, исследование с участием большого количества пациентов с ХМЛ, получавших терапию иматинибом и ИТК 2-го поколения, показало, что глубокий MR на протяжении 18 или 24 мес не являлся предиктором достижения ремиссии, при которой можно было бы рекомендовать отмену терапии (Falchi, 2013). Более того, достижение устойчивого $MR^{4,5}$ не влияло на сокращение в будущем риска дальнейшей трансформации ХМЛ или смерти (Falchi et al., 2013). Исходя из этого, глубокий MR в настоящее время не включен в определение оптимального ответа на лечение в рекомендациях ELN от 2013 г.

Кроме того, преимущества с точки зрения долгосрочных результатов достижения MR^5 против $MR^{4,5}$ или MR^4 против MR^4 в настоящее время не доказаны. В перспективе долгосрочное наблюдение за большим количеством пациентов с глубоким молекулярным ответом позволит пролить свет на эти вопросы. Тем не менее в настоящее время точная оценка глубокого MR представляет несомненный интерес, поскольку глубокий MR считается «воротами» к достижению главной цели будущего лечения ХМЛ — свободной от лечения ремиссии (Mahon, Etienne, 2014).

Достижение свободной от лечения ремиссии становится приоритетной задачей терапии ХМЛ как с точки зрения пациентов, так и по причине фармакоэкономической целесообразности. Безопасное и полное прекращение терапии ИТК (с учетом возможности наступления беременности,

предотвращения потенциальных поздних осложнений лечения) является важной задачей, особенно при лечении молодых пациентов с ХМЛ, которым желательно обеспечить высокую продолжительность и оптимальное качество жизни. Актуальность прекращения терапии при ХМЛ также высока, если речь идет о системе здравоохранения. Поэтому в настоящее время инициирован ряд исследований, которые позволят разработать критерии отмены терапии при ХМЛ. Некоторые из них уже имеют результаты, другие еще только в процессе набора данных (табл. 2).

В последние годы пилотные клинические исследования определили перспективы прекращения ИТК-терапии у больных с длительным глубоким молекулярным ответом. В экспериментальных исследованиях была показана возможность прекращения назначения иматиниба пациентам с ХМЛ с полным молекулярным ответом (CMR) на протяжении не менее 2 лет. Имеются данные многочисленных исследований (Merante, 2005; Breccia, 2006; Okabe, 2007; Russelot, 2007; Verma, 2008; Guastafierro, 2009), а также клинического исследования STIM (STop IMatinib) о случаях прекращения терапии у пациентов, достигших стабильного MR (Mahon, 2010). Они впоследствии были дополнены новыми результатами (Takahashi, 2012; Ross, 2013; Thielen, 2013; Russelot, 2014). В качестве факторов, потенциально связанных с успешным прекращением терапии иматинибом, рассматривается скорость достижения молекулярного ответа. При более коротком периоде достижения $BCR-ABL1$ -негативного статуса и значительной продолжительности глубокого MR рассматривается возможность прекращения терапии. В то же время, нет четких критериев для стратификации пациентов с целью выделения группы претендентов для отмены терапии. По этим причинам несколько текущих исследований рассматривают достижение MR^4 (или глубже) в качестве первичного обязательного условия для включения в исследование.

Промежуточный анализ первых 200 пациентов, включенных в исследование European Stop Kinase Inhibitor (EURO-SKI), который был представлен в 2014 г. на заседании Американского общества гематологии, показал, что экономия средств для восьми стран — участниц данного проекта составила 7 млн евро только в первый год исследования (Mahon et al., 2014). Эффективность и безопасность стратегий отмены лечения ИТК и факторы прогнозирования для успешного прекращения терапии продолжают исследоваться в ряде клинических испытаний.

Кроме того, продолжительность сохранения ответа и глубина MR, а также другие факторы могут быть использованы для прогноза возможностей прерывания лечения ИТК. В исследовании STIM ретроспективно оценивали несколько потенциальных предикторов развития молекулярного рецидива. Вероятность сохранения стабильного CMR после прекращения терапии была выше в группе больных с низкими показателями по шкале Сокала по сравнению с промежуточными или высокими группами риска. В исследовании TWISTER показано, что высокий риск по шкале Сокала на момент постановки диагноза был самым сильным предиктором молекулярного рецидива при отмене терапии (Ross, 2012).

Представляет определенный интерес и тот факт, что показатели по шкале Сокала иллюстрируют агрессивность заболевания на момент постановки диагноза и до сих пор

Таблица 2. Клинические исследования по отмене терапии у пациентов с ремиссией ХМЛ

Исследование	Число пациентов	Лечение перед отменой	Ответ, требующийся для прекращения терапии	Определение рецидива	Ремиссия без лечения, % (медиана наблюдения)
Иматиниб STIM1	100	ИФН, затем иматиниб ≥3 лет	MR ^{4,5} ≥2 лет	Потеря MMR или ≥1-log увеличение BCR-ABL	39 (55 мес)
STIM2	200	иматиниб ≥3 лет	MR ^{4,5} ≥2 лет	Потеря MMR или ≥1-log увеличение BCR-ABL	Предварительно – 46 (95% ДИ 38-56) (2 года)
ALLG CML8	40	иматиниб ≥3 лет	MR ^{4,5} ≥2 лет	Потеря MMR или подтвержденная потеря MR ^{4,5}	45 (42 мес)
В соответствии с STIM, EURO-SKI	80 200 (план 700)	иматиниб ≥3 лет иматиниб, нилотиниб, дазатиниб	MR ^{4,5} ≥2 лет MR ⁴ ≥1 год	Потеря MMR	64 (23 мес) Предварительно – 61 (95% ДИ 54-68) (6 мес). Исследование продолжается
Нилотиниб/дазатиниб STOP 2G-TKI pilot	50	нилотиниб или дазатиниб	CMR для медианы 29 мес (лимит 21-39)	Потеря MMR	Исследование продолжается
ENESTfreedom	175	нилотиниб 1-я линия	MR ^{4,5} ≥1 год	Потеря MMR	Исследование продолжается
ENESTop	117	2-я линия нилотиниб (≥3 лет в целом; ≥2 лет нилотиниб)	MR ^{4,5} ≥1 год	Подтвержденная потеря MR ⁴ или любая потеря MMR	Исследование продолжается
ENESTpath	1058	иматиниб (≥2 лет) и нилотиниб	MR ^{4,5} ≥1 год vs MR ^{4,5} ≥2 лет	Подтвержденная потеря MR ⁴ или любая потеря MMR	Исследование продолжается
DASFREE (CA180-406)	74	дазатиниб >2 лет	MR ^{4,5} ≥1 год	Потеря MMR	Исследование продолжается

имеют значение для прогноза исходов заболевания на фоне проводимого лечения. Другими известными модифицирующими факторами является возраст пациента и низкий показатель риска по шкале Сокала (Ross, 2012; Takahashi, 2012).

Выявление других прогностических факторов требует глубокого статистического анализа большего контингента больных, что является дальнейшей целью исследований EURO-SKI и STIM2.

Исследование STIM2 стартовало во Франции в 2011 г. и в настоящее время продолжается. В это исследование были включены пациенты с ХМЛ, получающие терапию только иматинибом в качестве единственного агента, с теми же критериями включения, как в STIM1, т.е. поддержание CMR на протяжении по крайней мере 2 лет терапии. Критерии молекулярного рецидива также были идентичные. Предварительные результаты показали, что кумулятивная частота молекулярного рецидива в группе из 127 пациентов составила 46% (95% ДИ 38-56) в течение 24 мес наблюдения (Mahon, 2013).

Поскольку идентификация пациентов, которые могли бы получить наибольшую выгоду от прекращения терапии ИТК, остается ключевой задачей, важно определить оптимальную продолжительность молекулярного ответа, позволяющую прекратить лечение. Данный аргумент имеет решающее значение для инициирования новых исследований. Этот же аспект является одним из направлений организованного ELN исследования EURO-SKI, в котором участвуют более десяти стран. Критерии включения в исследование не такие строгие, как в исследованиях STIM: длительность терапии ИТК до включения ≥3 лет и отсутствие результатов ПЦР BCR-ABL >0,01% в течение

последнего года, то есть устойчивый глубокий молекулярный ответ MR⁴ должен быть подтвержден. Нулевая гипотеза данного исследования заключается в том, что безрецидивная выживаемость в течение 6 мес будет ≤40%.

Предварительные результаты исследования EURO-SKI были представлены ЕНА в 2014 г. Среди первых 200 пациентов из 8 стран у 123 не было молекулярного рецидива на протяжении первых 6 мес наблюдения. Таким образом, безрецидивная выживаемость к 6 мес прекращения лечения составила 61,5% (95% ДИ [54,4%; 68,3%]), что доказывает несостоятельность нулевой гипотезы (p<0,0001) (Saussele, 2014).

Таким образом, ранний молекулярный ответ, глубина молекулярного ответа, а также сохранение глубокого молекулярного ответа в динамике (по крайней мере на протяжении ≥2 лет) являются важными критериями в разработке будущей стратегии отмены лечения ИТК у пациентов с ХМЛ. В то же время стратегия отмены лечения ИТК требует создания сертифицированного лабораторного контроля молекулярного ответа при терапии ХМЛ. Поэтому в настоящее время особую важность приобретает раннее назначение ИТК пациентам с ХМЛ, эффективный контроль и мониторинг результатов лечения, чтобы у пациентов был шанс на отмену специфической терапии в будущем.

Больше материалов
здесь:



От хронической иммунной тромбоцитопении к тяжелой апластической анемии: последние представления об эволюции эльтромбопага

Тромбопоэтин (ТПО) является наиболее сильным стимулятором тромбопоэза. Терапия экзогенным ТПО имеет ограничения в связи с образованием антител, перекрестно реагирующих с эндогенным ТПО. Эльтромбогаг – это активная при пероральном введении небольшая непептидная молекула, которая взаимодействует с трансмембранной частью MPL рецептора ТПО. При тяжелой апластической анемии (ТАА), рефрактерной к иммуносупрессии антитимоцитарным глобулином (АТГ) и циклоспорином, монотерапия эльтромбопагом приводила к общему ответу в 40-70% случаев. В рамках текущих исследований изучается использование эльтромбопага в первой линии в сочетании с АТГ при ТАА.

Первоначально исследования эльтромбопага были сосредоточены на иммунной тромбоцитопении, которая связана как с повышенным разрушением, так и с уменьшением производства тромбоцитов (табл.). Было выявлено, что эльтромбогаг в дозе 25-75 мг/день высокоэффективен в повышении количества тромбоцитов при иммунной тромбоцитопении у пациентов с субоптимальным ответом на иммуносупрессию и спленэктомии. Успешность этой терапевтической опции привела к исследованию эльтромбопага при других тромбоцитопенических расстройствах.

Тромбопоэтин – это физиологически наиболее мощная молекула, регулирующая мегакариопоэз и тромбопоэз. Вырабатывается ТПО главным образом печенью, первоначально в виде белка-предшественника, состоящего из 353 аминокислот, с молекулярной массой 36 кДа. Затем аминокислоты из него удаляются, и он подвергается гликозилированию, в результате чего образуется гликопептид молекулярной массой 95 кДа. Он быстро адсорбируется в кровеносном русле и связывается с тромбоцитами, так что количество тромбоцитов образует «контур обратной связи», контролирующей концентрацию ТПО. В дополнение к этой простой ауторегуляции на печеночную продукцию ТПО также влияют цитокины. Наиболее значимым из них является IL-6, который продуцируется при многих воспалительных процессах и стимулирует образование печеночного ТПО, что объясняет тромбоцитоз при воспалительных процессах. Стромальные клетки костного мозга служат еще одним источником ТПО.

Терапевтический эффект ТПО

В ранних терапевтических исследованиях ТПО использовались 2 препарата: рекомбинантный человеческий ТПО

(рч-ТПО) и пегилированный рекомбинантный человеческий фактор роста и развития мегакариоцитов (Пег-рчФРРМ). У онкологических больных, получавших химиотерапию, лечение внутривенным рч-ТПО уже на 5-е сутки приводило к увеличению количества тромбоцитов, которое достигало максимума в течение 10-14 дней, тем самым ускоряя восстановление количества тромбоцитов и уменьшая потребность в их трансфузии. С другой стороны, у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и индукционную химиотерапию при остром лейкозе, использование рч-ТПО и Пег-рчФРРМ не способствовало улучшению приживления или восстановлению количества тромбоцитов. Эти результаты показали, что интенсивность химиотерапии и, следовательно, количество остаточных ГСК могут влиять на эффективность терапии ТПО. Однако исследование, в котором Пег-рчФРРМ вводили здоровым донорам с целью улучшения сбора тромбоцитов, показало, что у 2,5% из них развилась тромбоцитопения из-за образования антител к рекомбинантному лекарственному средству, которое перекрестно реагирует с эндогенным ТПО.

Эльтромбогаг

Эльтромбогаг связывается с трансмембранным и юкстамембранным доменом MPL, приводя к активации нижерасположенных путей JAK/STAT и MAPK. Поскольку эльтромбогаг и ТПО имеют различные сайты связывания, они демонстрируют взаимодополняющие эффекты.

Эльтромбогаг быстро всасывается после перорального приема; максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-6 ч. Данный препарат не следует принимать в течение 4 ч после потребления пищи, богатой

Таблиця. Результати досліджень ефективності елтромбопага при імунній тромбоцитопенії і апластическій анемії

Дослідження	Результати	Ссылка
Імунна тромбоцитопенія		
118 пацієнтів були рандомізовані в співвідношенні 1:1:1. В першій групі суточна доза елтромбопага складала 30 мг, во другій – 50 мг, а в третій – 75 мг	Уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ на 43-й день отмечался в 28, 70 и 81% случаев на фоне терапии элтромбопагом, тогда как в группе плацебо – всего в 11% случаев	Bussel et al. (2007)
110 пацієнтів були рандомізовані в співвідношенні 2:1 для прийому елтромбопага в дозі 50 мг/сут (n=73) или плацебо (n=37)	У пацієнтів, получавших элтромбопаг, тромбоцитарный ответ ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) был достигнут в 59% случаев, тогда как в группе пациентов, получавших плацебо, – в 16% (p<0,001)	Bussel et al. (2009)
197 пацієнтів були рандомізовані в співвідношенні 2:1 для прийому елтромбопага (n=135) или плацебо (n=62)	На фоне терапии элтромбопагом чаще наблюдалось увеличение количества тромбоцитов до уровня $40\text{-}400 \times 10^9/\text{л}$ (ОР 8,20; 95% ДИ 3,59-18,73; p<0,001) и более длительная продолжительность эффекта (9,5 против 2,2 недели)	Cheng et al. (2011)
302 пацієнта непрерывно получали элтромбопаг	При медиане воздействия 2,4 года у 86% пациентов уровень тромбоцитов составил $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Bussel et al. (2016)
Исследование фазы II (PETIT): 67 пацієнтів в возрасте 1-17 лет были рандомізовані в співвідношенні 2:1 для прийому елтромбопага (n=45) или плацебо (n=22) в течение 7 недель	С 1-6-й недели уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ был отмечен у 62% пациентов, получавших элтромбопаг, и 32% пациентов, получавших плацебо (ОР 4,31; 95% ДИ 1,39-13,34; p=0,011)	Bussel et al. (2015)
Исследование III фазы (PETIT2): 92 пацієнта в возрасте 1-17 лет рандомізовані в співвідношенні 2:1 для прийому елтромбопага (n=63) или плацебо (n=29) в течение 13 недель	У 40% пациентов, получавших элтромбопаг, и 3%, получавших плацебо, был достигнут тромбоцитарный ответ $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ во второй половине периода наблюдения (ОР 18,0; 95% ДИ 2,3-140,9; p=0,0004)	Bussel et al. (2015)
Острый миелоидный лейкоз		
98 пацієнтів с острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом с уровнем тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ были рандомізовані в співвідношенні 2:1, в першій групі пацієнти получали элтромбопаг в дозі 50 мг/сут (n=64), во другій – плацебо (n=34), начальная доза 50 мг/сут с увеличением до 300 мг/сут	В группе элтромбопага отмечалась более выраженная тенденция к уменьшению кровотечений по сравнению с группой плацебо (≥ 3 -й класс) (16 против 26%), уменьшению необходимости в трансфузии тромбоцитов (38 против 21%), уменьшению потребности в трансфузии эритроцитов (20 против 6%) и увеличению медианы выживаемости (27,0 против 15,7 недели)	Platzbecker et al. (2015)
Тяжелая апластическая анемия		
25 пацієнтів с ТАА, рефрактерной к терапии, получали элтромбопаг в стартовой дозе 50 мг/сут с дальнейшим увеличением дозы максимально до 150 мг/сут	11 пацієнтів (44%) отвечали критериям первичного ответа с улучшением по крайней мере в одной клеточной линии в течение 12 недель	Olnes et al. (2012)
10 пацієнтів с ТАА, рефрактерной к терапии, получали элтромбопаг в стартовой дозе 100 мг/сут с дальнейшим увеличением дозы максимально до 300 мг/сут	7 пацієнтів (70%) достигли ответа по крайней мере в одной клеточной линии	Gill et al. (2016)
ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал, ТАА – тяжелая апластическая анемия.		

поливалентными катионами, которые хелатируют элтромбопаг и уменьшают его всасывание. Элтромбопаг в основном метаболизируется в печени системой цитохрома P450, период полувыведения препарата из плазмы составляет от 21 до 32 ч. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени требуется корректировка дозы. У пациентов азиатской расы плазменный клиренс элтромбопага снижен на 33-52%, вероятно, из-за полиморфизма аллелей цитохрома P450. Таким образом, начальная доза элтромбопага для пациентов азиатской расы

должна быть примерно в 2 раза ниже рекомендованной для других групп населения.

Элтромбопаг при рефрактерной апластической анемии

Апластическая анемия (АА) – редкое заболевание, которое характеризуется панцитопенией с гипощеллярным костным мозгом без признаков аномальной клеточной инфильтрации или фиброза костного мозга. Тяжелая АА определяется как уменьшение клеточности костного мозга <25% (или 25-50% при уровне остаточных

гемопоэтических клеток <30%) при наличии по меньшей мере 2 любых из перечисленных критериев: абсолютное количество нейтрофилов <0,5×10⁹/л, количество тромбоцитов <20×10⁹/л и количество ретикулоцитов <20×10⁹/л.

Считается, что АА обусловлена иммунной атакой на гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, опосредованной цитотоксическими Т-лимфоцитами. У более молодых пациентов с ТАА эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от HLA-совместимого родственного донора достигает 90%.

Альтернативным стандартом лечения в настоящее время являются антитимоцитарные глобулины лошади (АТГ) в сочетании с циклоспорином. После первой линии терапии лошадиными АТГ и циклоспорином рецидив возникает в 30–40% случаев.

При рецидивирующей или рефрактерной АА только около 30–35% пациентов реагируют на второй курс с альтернативным источником АТГ (АТГ кролика) в сочетании с циклоспорином. Таким образом, значительная часть пациентов с ТАА остается резистентной к терапии, что приводит к зависимости от гемотрансфузий и другим осложнениям панцитопении.

Протоонкоген *MPL* экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках и клетках-предшественниках. Таким образом, пролиферация гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников происходит в ответ на воздействие ТПО и других цитокинов. Эти наблюдения привели к применению агониста ТПО в случае ТАА. Элтромбопаг, будучи молекулой небольшого размера, более эффективно, чем эндогенный ТПО, проникает в костный мозг. Данный препарат вводится парентерально, что делает возможным длительное применение.

В исследовании II фазы, проведенном Национальным институтом здоровья США, 25 пациентов с ТАА, у которых один или несколько курсов АТГ и циклоспорином были неэффективны, принимали элтромбопаг в начальной дозе 50 мг/день с увеличением на 25 мг каждые 2 недели до достижения максимальной дозы 150 мг 1 р/день. Первичные конечные точки включали гематологический ответ и токсический эффект через 12 недель. Ответ со стороны тромбоцитов определялся как увеличение на 20×10⁹/л по сравнению с исходным уровнем или независимость от трансфузий тромбоцитов на протяжении >8 недель. Эритроидный ответ определялся как повышение гемоглобина на >1,5 г/дл у пациентов с исходным уровнем <9 г/дл или снижение переливания на ≥4 единицы эритроцитарной массы в последующие 8 недель. Ответ нейтрофилов определялся как увеличение абсолютного количества нейтрофилов на 0,5×10⁹/л или в 2 раза от исходного уровня, если он составлял <0,5×10⁹/л. Пациенты, ответившие на терапию в течение первых 12 недель, продолжали получать элтромбопаг еще 4 недели. Если ответ был стабильным, пациенты принимали элтромбопаг до тех пор, пока ответ сохранялся.

Все пациенты, кроме одного, получали максимальную дозу 150 мг/день. В общей сложности на 12-й неделе

11 пациентов (44%) достигли гематологического ответа по крайней мере со стороны 1 из 3 линий. В целом у 9 пациентов был отмечен ответ со стороны тромбоцитов (сопутствующий нейтрофильный ответ, n=2; сопутствующий эритроцитарный ответ, n=2), а у 2 пациентов наблюдался ответ со стороны нейтрофилов. Семь пациентов продолжали получать элтромбопаг (150 мг/день); средняя продолжительность терапии 16 мес (8–32 мес). Обследование костного мозга у пациентов с ответом показало нормализацию 3 клеточных линий гематопоэза без увеличения фиброза. Эти данные говорят о том, что элтромбопаг способен индуцировать мультилинейный гематологический ответ у пациентов с ТАА.

Исходя из полученных результатов, исследование было расширено за счет включения еще 18 больных. В этой обновленной когорте с участием 43 пациентов частота общего ответа составила 40% (17/43) в течение 3–4 мес, учитывая ответ со стороны 2 и 3 клеточных линий. Важным наблюдением было то, что у пациентов с ответом со стороны 1 или 2 клеточных линий в течение 12 недель продолжение терапии элтромбопагом могло в конечном итоге привести к ответу во всех 3 клеточных линиях. Из 17 больных, у которых наблюдался стабильный ответ, 5 пациентов с практически нормальными показателями крови прекратили прием элтромбопага, медиана продолжительности лечения составила 28,5 мес (9–37). При медиане наблюдения 13 мес (1–15) у этих пациентов был сохранен стабильный гематологический ответ без дальнейшего лечения элтромбопагом.

В другом ретроспективном анализе у 10 (8 китайской и 2 португальской национальности) пациентов с АА/ТАА, которые ранее получили несколько курсов терапии, лечение элтромбопагом привело к более высокой частоте общего ответа – 70%, при этом 30% больных достигли ответа во всех 3 клеточных линиях. В частности, эти пациенты получали элтромбопаг в максимальных дозах 50–300 мг/день. Из-за более низкого клиренса элтромбопага у лиц монголоидной расы максимальное воздействие элтромбопага у китайских пациентов было эквивалентно дозе 67–450 мг/день для пациентов европеоидной расы. Из 3 случаев ответа 3 клеточных линий 2 имели место у китайских пациентов, получавших элтромбопаг при максимальной дозе 150 мг/день и 300 мг/день (эквивалентные дозы белого пациента – 200–225 мг/день и 400–450 мг/день), и 1 из них имел место у португальского пациента, получавшего максимальную дозу 200 мг/день. Еще 1 португальский пациент, получивший максимальную дозу 150 мг/день, достиг ответа в 2 клеточных линиях. С другой стороны, 2 китайских пациента, максимальная доза для которых составляла 50–75 мг/день, получили только тромбоцитарный ответ. Поэтому гематологический ответ, как представляется, зависит от дозы. Применение элтромбопага >150 мг/день и до эквивалентной дозы 450 мг/день у пациентов европеоидной расы было возможно без неприемлемой токсичности.

Результаты этих исследований четко показали, что монотерапия элтромбопагом стимулирует гемопоэз всех 3 клеточных линий при АА и ТАА. В исследованиях, проведенных Национальным институтом рака США (NCI), эскалация дозы была прекращена на уровне 150 мг 1 раз

в день. Биологическое обоснование этого ограничения дозы неясно. В китайском исследовании использовались повышенные дозы элтромбопага, что, по-видимому, привело к более высокой общей частоте ответа. Поэтому требуются дополнительные исследования, чтобы определить, могут ли пациенты, не реагирующие на низкие дозы элтромбопага, отвечать на высокие дозы. Вместе с тем эти результаты проложили дорогу к исследованию элтромбопага в первой линии терапии.

Применение элтромбопага в первой линии терапии

В исследовании II фазы 88 пациентов с впервые выявленной ТАА на фоне терапии АТГ лошади и циклоспорином принимали дополнительно элтромбопаг в дозе 150 мг/день. Пациенты были разделены на 3 когорты в соответствии с приемом элтромбопага: когорта 1 (3-я неделя – 6 мес), когорта 2 (3-я неделя – 3 мес), когорта 3 (первый день – 6 мес). Первичной конечной точкой был полный ответ через 6 мес. Общий и полный ответы в 3 когортах в течение 6 мес составляли соответственно 80/33% (когорта 1), 87/36% (когорта 2) и 92/54% (когорта 3). Эти результаты были выше, чем в группе исторического контроля, принимавшей АТГ лошади и циклоспорин.

Для ответивших на лечение медиана независимости от трансфузии составляла 32 дня для трансфузии тромбоцитов и 42 дня для трансфузии эритроцитов. Серийная биопсия костного мозга показала улучшение клеточности в 80% случаев без увеличения фиброза. Количество клеток CD34+ костного мозга также значительно увеличилось (в среднем через 3 мес в 1-й когорте увеличение отмечено в 17 раз, во 2-й – в 4 раза; $p < 0,001$). В целом 12 пациентов перенесли ТГСК из-за рецидива, рефрактерности или миелодиспластического синдрома. Эти данные показали, что элтромбопаг в комбинации со стандартной иммуносупрессивной терапией может сохранить и увеличить количество остаточных ГСК, а также повысить скорость и качество восстановления гемопоэза. Эффективность элтромбопага зависит от количества остаточных ГСК, при этом подразумевается, что он должен использоваться на ранней стадии лечения пациентов с АА и ТАА.

Таким образом, роль элтромбопага в лечении больных АА возрастает. Эффективность элтромбопага в сочетании с редуцированной иммуносупрессивной терапией циклоспорином при ТАА или в монотерапии при АА требует дальнейшего изучения.

Статья печатается в сокращении.

Gill H., Wong R.S.M., Kwong Y.-L. From chronic immune thrombocytopenia to severe aplastic anemia: recent insights into the evolution of eltrombopag, 2017.

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**

Больше материалов
здесь:



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28 (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – 35272
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 375 грн
 - на 6 місяців – 750 грн
 - на 12 місяців – 1500 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – 37631
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – 86683
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 225 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

www.health-ua.com



Ельтромбопаз у лікуванні імунної тромбоцитопенії

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – набутий розлад, що викликаний імунним руйнуванням тромбоцитів і визначається як рівень тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$. Діти з ІТП зазвичай одужують без лікування, натомість у дорослих пацієнтів захворювання часто має хронічний характер. Міжнародна група з вивчення імунної тромбоцитопенії (IWG, 2009) рекомендує застосовувати саме термін «імунна тромбоцитопенія» (замість «ідіопатична пурпура»). Це пов'язано з кращим розумінням патофізіології хвороби і тим, що в більшості дітей і дорослих пацієнтів немає пурпури. Крім того, не слід використовувати поняття «гостра імунна тромбоцитопенія», оскільки діагноз ІТП можна встановити лише ретроспективно.

Причинами первинної ІТП є поява патологічних антитромбоцитарних антитіл класу IgG (у 60–70% пацієнтів), порушений мегакаріоцитопоез і руйнування тромбоцитів, опосередковане Т-клітинами.

Можливі причини вторинної ІТП:

- антифосфоліпідний синдром;
- аутоімунна тромбоцитопенія (наприклад, синдром Еванса);
- загальний варіабельний імунodefіцит;
- інфекції (цитомегаловірус – CMV, *Helicobacter pylori*, вірус гепатиту С – HCV, вірус імунodefіциту людини – HIV, вірус вітряної віспи);
- лімфопроліферативні хвороби;
- побічний ефект трансплантації кісткового мозку;
- побічний ефект вакцинації;
- системний червоний вовчак.

Діагноз ІТП зазвичай встановлюють на підставі результатів мікроскопії мазка периферичної крові, даних анамнезу та клінічного обстеження. Клінічна користь різних методів дослідження наведена в таблиці 1.

Метою лікування пацієнтів з хронічною ІТП є мінімізація ризику розвитку кровотечі шляхом підвищення рівня тромбоцитів до гемостатичного діапазону при максимальній переносимості та якомога нижчій частоті небажаних подій. Відповідь на лікування оцінюють за критеріями IWG (табл. 2), при цьому очікуваний час до отримання відповіді залежить від застосованої терапії (табл. 3).

Наразі ведення пацієнтів з ІТП здійснюється відповідно до рекомендацій Американського товариства гематології (ASH) 2011 р. Перегляд цих рекомендацій розпочався у 2015 р.; оновлений варіант очікується у 2018 р.

Рекомендації з діагностики та лікування ІТП (ASH, 2011) Діти та підлітки

У дітей і підлітків з типовими проявами ІТП дослідження кісткового мозку не потрібне. Це дослідження також не є обов'язковим у дітей з відсутністю відповіді на внутрішньовенну терапію імуноглобуліном, до початку терапії кортикостероїдами та перед спленектомією.

Таблиця 1. Користь різних методів дослідження у діагностиці ІТП

Базові дослідження	Потенційно корисні дослідження	Дослідження з недоведеною користю
Анамнез пацієнта, сімейний анамнез Фізикальний огляд Повний аналіз крові з ретикулоцитами Мікроскопія мазка периферичної крові Кількісне визначення рівня імуноглобуліну Дослідження кісткового мозку (у деяких пацієнтів) Визначення групи крові та Rh Прямий антиглобуліновий тест Дослідження наявності H. pylori, HIV, HCV	Визначення наявності глікопротеїнспецифічних антитіл Тест на антифосфоліпідні антитіла (включно з антикардіоліпіном і вовчаковим антикоагулянтном) Тест на вагітність (у жінок, які можуть завагітніти) Визначення наявності антинуклеарних антитіл Полімеразна ланцюгова реакція з метою виявлення парвовірусу та CMV	Визначення рівня тромбопоетину Дослідження рівня ретикулярних тромбоцитів Визначення тромбоцит-асоційованого IgG Встановлення часу кровотечі Дослідження виживання тромбоцитів Комплемент сироватки

Таблиця 2. Визначення відповіді на лікування ІТП (рекомендації IWG, 2009)

Повна відповідь	Рівень тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ у 2 аналізах з інтервалом >7 днів і відсутність кровотеч
Відповідь	Рівень тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ і його підвищення більш ніж удвічі порівняно з початковим показником у 2 аналізах з інтервалом >7 днів та відсутність кровотеч
Немає відповіді	Рівень тромбоцитів $< 30 \times 10^9/\text{л}$ або його підвищення менш ніж удвічі порівняно з початковим показником, або наявність кровотеч. Кількість тромбоцитів має бути оцінена двічі з інтервалом понад 1 день
Втрата повної відповіді	Рівень тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$ у 2 аналізах з інтервалом понад 1 день і/або наявність кровотеч
Втрата відповіді	Рівень тромбоцитів $< 30 \times 10^9/\text{л}$ або його підвищення менш ніж удвічі порівняно з початковим показником, або наявність кровотеч. Кількість тромбоцитів має бути оцінена двічі з інтервалом понад 1 день

Таблиця 3. Очікуваний час до отримання відповіді

Лікування	Початкова відповідь, днів	Пікова відповідь, днів
Анти-D	1-3	3-7
Азатиоприн	30-90	30-180
Даназол	14-90	28-180
Дексаметазон	2-14	4-28
Ельтромбопаг	7-28	14-90
IgG	1-3	2-7
Преднізолон	4-14	7-28
Ритуксимаб	7-56	14-180
Роміпластим	5-14	14-60
Спленектомія	1-56	7-56
Вінбластин	7-14	7-42
Вінкрисин	7-14	7-42

Визначення антинуклеарних антитіл є доцільним лише у випадках сумнівного діагнозу ІТП. Рутинне тестування на наявність інфекції *Helicobacter pylori* не показано.

У дітей без кровотеч або з легкими кровотечами (тобто тільки зі шкірними проявами – синцями та петехіями) можливе лише спостереження незалежно від рівня тромбоцитів.

У дітей, які потребують лікування, як першу лінію терапії можна призначати імуноглобулін в/в одноразово (0,8-1 г/кг маси тіла) або короткий курс кортикостероїдів. Порівняно з кортикостероїдами імуноглобулін дозволяє швидше підвищити рівні тромбоцитів.

Дітям зі зниженням вмісту гемоглобіну внаслідок кровотеч або з ознаками аутоімунного гемолізу терапія анти-D не рекомендується. Одноразове введення анти-D може призначатись як перша лінія терапії в Rh-позитивних дітей зі збереженою селезінкою, які потребують лікування.

У дітей, у яких не досягнута відповідь на введення імуноглобуліну, анти-D або звичайних доз кортикостероїдів, як другу лінію терапії можна призначати дексаметазон у високій дозі або ритуксимаб. Ці препарати також можна використовувати як альтернативу спленектомії або за відсутності відповіді на спленектомію.

Спленектомія рекомендована дітям і підліткам з хронічною або персистуючою ІТП, які мають тяжкі та часто повторювані кровотечі, не відповідають на фармакотерапію (імуноглобулін, кортикостероїди, анти-D) або погано її переносять, або потребують покращення якості життя. Якщо це можливо, спленектомію слід відкласти принаймні на 12 міс від початку консервативного лікування.

Неімунізовані діти з ІТП в анамнезі повинні отримати першу дозу вакцини проти кору, краснухи та паротиту (MMR) за графіком. У дітей з ІТП, які вже отримали першу дозу вакцини MMR, рекомендовано визначити вакцинні титри. У разі повного імунітету (90-95% дітей) подальші дози вакцини MMR не вводять; в іншому випадку дитину слід вакцинувати повторно в рекомендованому віці.

Дорослі пацієнти

Дорослим з уперше встановленим діагнозом ІТП необхідно виконати тест на інфекцію HCV та ВІЛ. Подальші лабораторні дослідження показані лише за наявності інших змін (крім тромбоцитопенії та, можливо, залізодефіцитної анемії) у загальному аналізі або мазку крові. У пацієнтів з типовими проявами ІТП дослідження кісткового мозку не є необхідним незалежно від віку.

Лікування рекомендоване при зниженні рівня тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендованою першою лінією терапії є пролонгований курс кортикостероїдів (наприклад, преднізолон у дозі 1 мг/кг перорально протягом 21 дня з наступною поступовою відміною). Альтернативними варіантами лікування є введення імуноглобуліну або кортикостероїдів коротким курсом (наприклад, дексаметазон по 40 мг перорально протягом 4 днів). Перевагу імуноглобуліну можна надавати у випадках, коли необхідно швидше збільшити рівень тромбоцитів. Крім того, імуноглобулін або анти-D (за наявності показань) можна використати у пацієнтів, яким кортикостероїди протипоказані. Анти-D слід застосовувати з обережністю через ризик розвитку тяжкого гемолізу.

Імуноглобулін вводять у дозі 1 г/кг одноразово. За необхідності введення можна повторити.

Пацієнтам, у яких не досягнута відповідь на лікування кортикостероїдами, рекомендована спленектомія – відкрита або лапароскопічна (однаково ефективні). Перед операцією рекомендована вакцинація проти пневмокової та менінгокової інфекції. Крім інфекції, спленектомія асоціюється з такими ускладненнями, як кровотечі, потреба в переливанні крові або її компонентів, формування грижі, параліч нервів, а також інтраабдомінальні спайки, що можуть призводити до тромбозу та кишкової непрохідності.

За наявності протипоказань до спленектомії або рецидиву необхідно призначати агоністи рецепторів тромбопоєтину. Ці препарати також можна застосовувати замість спленектомії в пацієнтів, у яких не отримана відповідь принаймні на один клас інших препаратів.

У рандомізованих клінічних дослідженнях ельтромбопаг продемонстрував ефективність у пацієнтів з персистуючою або хронічною ІТП зі збереженою або видаленою селезінкою. Препарат добре переноситься, небажані реакції зазвичай мають легкий характер. Після раптової відміни ельтромбопагу можливий рецидив тромбоцитопенії або тимчасове погіршення стану пацієнтів, тому протягом цього періоду необхідно бути настороженим щодо розвитку кровотеч. Крім того, слід періодично контролювати функцію печінки.

Альтернативою агоністам рецепторів тромбопоєтину в другій лінії терапії є ритуксимаб. Проте через 1 рік лікування стійка відповідь досягається лише в 30% пацієнтів, частота довгострокової відповіді коливається від 18 до 35%.

Пацієнтам, які перенесли спленектомію, подальше лікування показане лише у разі рівня тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$.

Вагітні з ІТП у першій лінії терапії можуть отримувати кортикостероїди або імуноглобулін. Спосіб розродження обирають залежно від акушерських показань.

Пацієнтам з ІТП, асоційованою з HCV-інфекцією, за відсутності протипоказань рекомендована протівірусна терапія. Проте необхідно контролювати рівень тромбоцитів через ризик поглиблення тромбоцитопенії внаслідок лікування інтерфероном. Якщо показане лікування ІТП, першою лінією терапії є введення імуноглобуліну.

Пацієнтам з ВІЛ-інфекцією та ІТП перед іншим лікуванням рекомендована антиретровірусна терапія (крім випадків, коли існує високий ризик розвитку кровотечі). Першою лінією ІТП у таких хворих може бути введення кортикостероїдів, імуноглобуліну або анти-D; за відсутності відповіді проводять спленектомію.

Пацієнтам з ІТП, які можуть отримувати антихелікобактерну терапію, рекомендований скринінг інфекції *H. pylori* з подальшим призначенням відповідного лікування в разі позитивного результату.

Нові підходи до лікування ІТП

З часу публікації рекомендацій ASH була проведена низка досліджень, у яких оцінювали нові стратегії лікування ІТП в дорослих пацієнтів.

У рандомізованому дослідженні була продемонстрована вища ефективність високодозової пульс-терапії дексаметазоном (перша лінія лікування) порівняно зі стандартною схемою з преднізолоном. У інших дослідженнях додавання ритуксимабу до дексаметазону підвищувало частоту ремісії у пацієнтів через 6 міс та 1 рік, проте це досягалось ціною вищої частоти небажаних явищ III і IV ступеня.

У ще одному дослідженні у пацієнтів з уперше діагностованою ІТП оцінювали ефективність високодозової терапії дексаметазоном (4 дні) з подальшим лікуванням ельтромбопагом у дозі 50 мг/добу з 5-го по 32-й день. Через 6 міс рівень тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ визначався у 75% пацієнтів, через 1 рік – у 67% пацієнтів.

Протягом багатьох років стандартною другою лінією лікування залишалася спленектомія. Проте нещодавне дослідження показало, що цю операцію проводять менше ніж 25% пацієнтів. Через ризик приєднання інфекцій (підвищення в 5-30 разів у перші 90 днів зі збереженням значно підвищеного ризику розвитку інвазивних інфекцій і сепсису протягом життя), ризик виникнення тромбозу (>30 разів порівняно з загальною популяцією), легеневої гіпертензії та післяопераційних ускладнень спленектомію все частіше замінюють альтернативним лікуванням.

Ритуксимаб у другій лінії терапії, на жаль, не забезпечує достатньо високу частоту довготривалої ремісії (20% через 5 років порівняно з 60-70% для спленектомії). Деяким пацієнтам з початковою відповіддю на ритуксимаб можна вводити наступні дози, проте ефективність і безпека такого підходу не вивчені.

Останнім клінічним досягненням, що змінило стандарти другої лінії терапії хворих на ІТП, стало застосування антагоністів рецепторів тромбопоетину (ТПО). Ельтромбопаг – низькомолекулярний непептидний агоніст рецепторів ТПО для перорального прийому,

схвалений для лікування пацієнтів віком від 1 року з хронічною ІТП, пацієнтів з хронічним гепатитом С та тромбоцитопенією, а також пацієнтів з апластичною анемією з недостатньою відповіддю на імуносупресивну терапію. Ельтромбопаг зв'язується з трансмембранним доменом рецептора ТПО, що активує проліферацію мегакаріоцитів із клітин-попередників у кістковому мозку та зрештою підвищує рівні тромбоцитів.

Метааналіз 6 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що ельтромбопаг значно підвищує рівень тромбоцитів і зменшує ризик розвитку кровотеч. Рівень тромбоцитів $>50 \times 10^9/\text{л}$ підтримувався у $>80\%$ пацієнтів, навіть серед хворих з високою рефрактерністю до попереднього лікування.

Дослідження EXTEND

У дослідженні III фази EXTEND (Eltrombopag Extended Dosing) вивчали показники безпеки, переносимості та ефективності тривалої підтримувальної терапії ельтромбопагом. У дослідження включали пацієнтів з хронічною первинною ІТП, які завершили участь в одному з попередніх досліджень ельтромбопагу: двох 6-тижневих і одному 6-місячному рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях (TRA100773A, TRA100773B та RAISE) і відкритому дослідженні переміжного дозування (REPEAT). Критеріями участі в цих дослідженнях були хронічна ІТП (тромбоцитопенія принаймні протягом 6 міс), недостатня відповідь хоча б на один попередній варіант лікування та рівень тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ ($<50 \times 10^9/\text{л}$ у дослідженні REPEAT).

У дослідження EXTEND набирали пацієнтів незалежно від рівня тромбоцитів. Пацієнтів із вторинною ІТП або непереносимістю ельтромбопагу в анамнезі виключали. Протягом часу дослідження не дозволялось застосовувати нестероїдні протизапальні препарати (зокрема аспірин та інші саліцилати), розувастатин, правастатин, антикоагулянти, хінін і рослинні дієтичні добавки.

Початкова доза ельтромбопагу становила 50 мг 1 раз на день; залежно від рівня тромбоцитів дозу можна було зменшити до 25 мг/день (або рідше) або збільшити до 75 мг/день.

Дослідження складалося з 4 стадій.

Стадія 1: початок прийому ельтромбопагу в дозі 50 мг/день з подальшою титрацією дози для визначення такої, яка підвищила рівень тромбоцитів до $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

Стадія 2: зниження дози або відміна супутніх препаратів для лікування ІТП з підтриманням рівня тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ за допомогою ельтромбопагу.

Стадія 3: титрація дози ельтромбопагу до мінімальної, необхідної для підтримання рівня тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ за мінімального застосування будь-яких інших препаратів для лікування ІТП.

Стадія 4: моніторинг безпеки та ефективності ельтромбопагу в мінімальній ефективній дозі.

Дослідження EXTEND почалося у червні 2006 р. і закінчилося в липні 2015 р. Середня тривалість ІТП до включення в дослідження становила 58,8 міс (від 9 до 552 міс). На момент включення 33% учасників

отримували супутні препарати для лікування ІТП, 38% перенесли спленектомію і 70% мали початковий рівень тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$. До лікування ельтромбопагом найчастіше застосовували кортикостероїди (81%), імуноглобулін (46%) та ритуксимаб (23%).

З 302 початково включених пацієнтів 135 (45%) завершили дослідження і 167 (55%) вибули з нього достроково; 60% пацієнтів отримували ельтромбопаг принаймні протягом 2 років, 35% – принаймні 3 роки. Причинами дочасного виходу з дослідження були виникнення небажаних явищ (14%), рішення пацієнта (13%), недостатня ефективність лікування (11%) та інші причини (13%). Найчастішими небажаними явищами, що стали причиною відміни лікування, були гепатобіліарні порушення (16 подій у 7 пацієнтів), катаракта (4 події у 4 пацієнтів) і тромбоз глибоких вен (3 події у 3 пацієнтів).

Загалом у 259 (85,8%) пацієнтів була отримана відповідь на лікування (досягнення рівня тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ за відсутності застосування «рятівної» терапії). Частота відповіді була дещо нижчою у пацієнтів з більш низьким початковим рівнем тромбоцитів ($<30 \times 10^9/\text{л}$ – у 81,5%; $30-50 \times 10^9/\text{л}$ – у 98,1%;

$>50 \times 10^9/\text{л}$ – у 92,3%), з видаленою селезінкою (80% vs 89,3% зі збереженою селезінкою) або таких, які раніше отримували ≥ 4 препаратів для лікування ІТП (79,6% vs 90,5% для пацієнтів, які отримували 1-3 препарати). Серед пацієнтів, у яких досягнуто зростання рівня тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ у попередньому дослідженні ельтромбопагу, 92-96% знову продемонстрували цю відповідь у дослідженні EXTEND.

Середній рівень тромбоцитів підвищувався до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ вже через 2 тижні лікування і залишався таким протягом 250 тижнів лікування (рис. 1А). Понад половина пацієнтів, які досягли рівня тромбоцитів $>50 \times 10^9/\text{л}$ (133/257; 52%), мали стабільний рівень тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ (або збільшення вдвічі порівняно з початковим рівнем) протягом принаймні 25 тижнів за відсутності потреби в «рятівній» терапії. 183 (71%) пацієнти з 257 досягли стабільного рівня тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ без застосування «рятівної» терапії упродовж цього періоду (рис. 1Б). Серед 101 пацієнта, які на початку отримували інше лікування ІТП, 34 (34%) повністю припинили застосування принаймні 1 супутнього препарату.

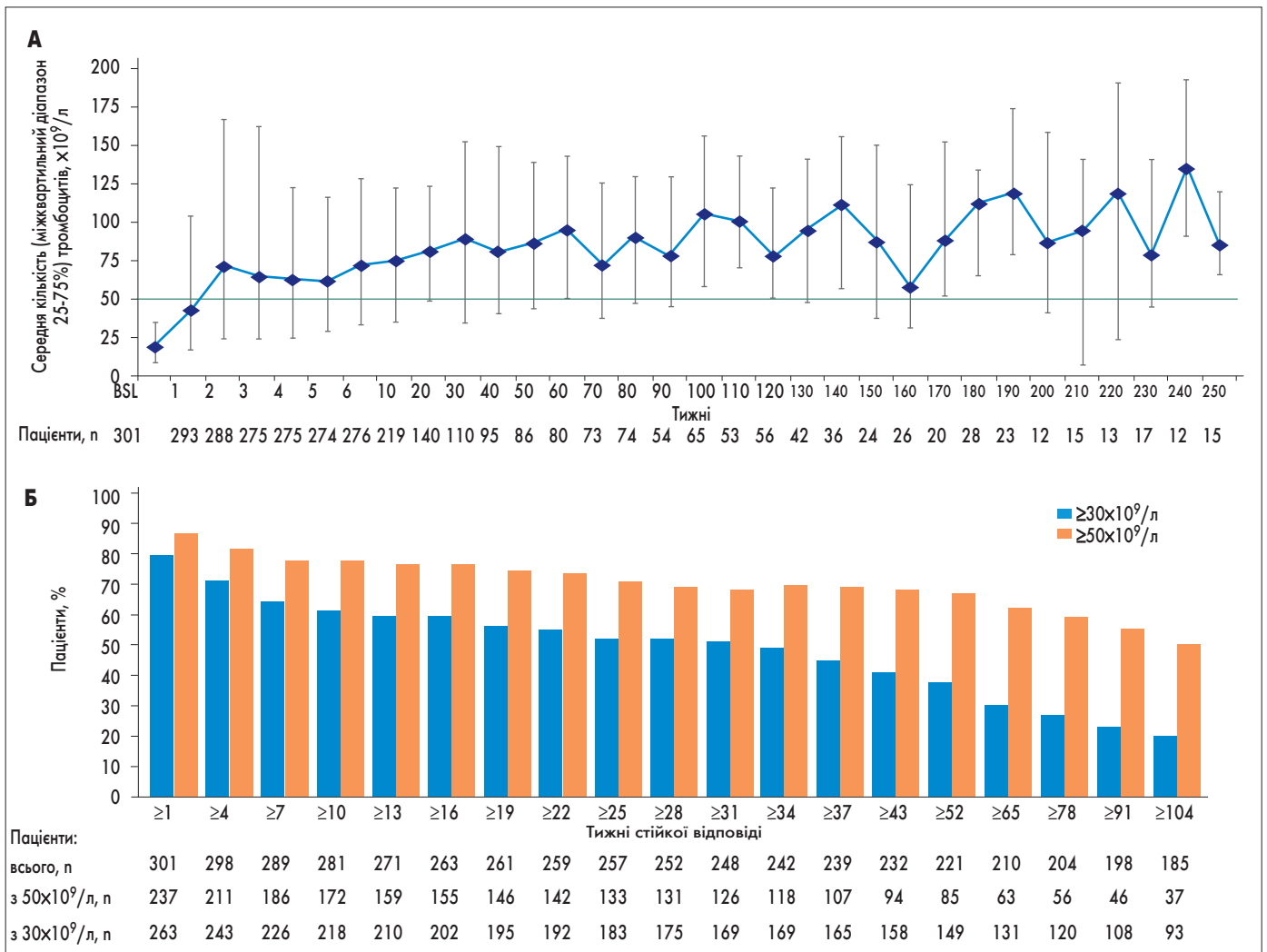


Рис. 1. Зміна рівня тромбоцитів у дослідженні EXTEND.

А – середня кількість тромбоцитів упродовж дослідження.

Б – тижні зі стійкою відповіддю на лікування (рівень тромбоцитів ≥ 30 або $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ за умови принаймні подвоєння порівняно з початковим показником та за відсутності застосування «рятівної» терапії)

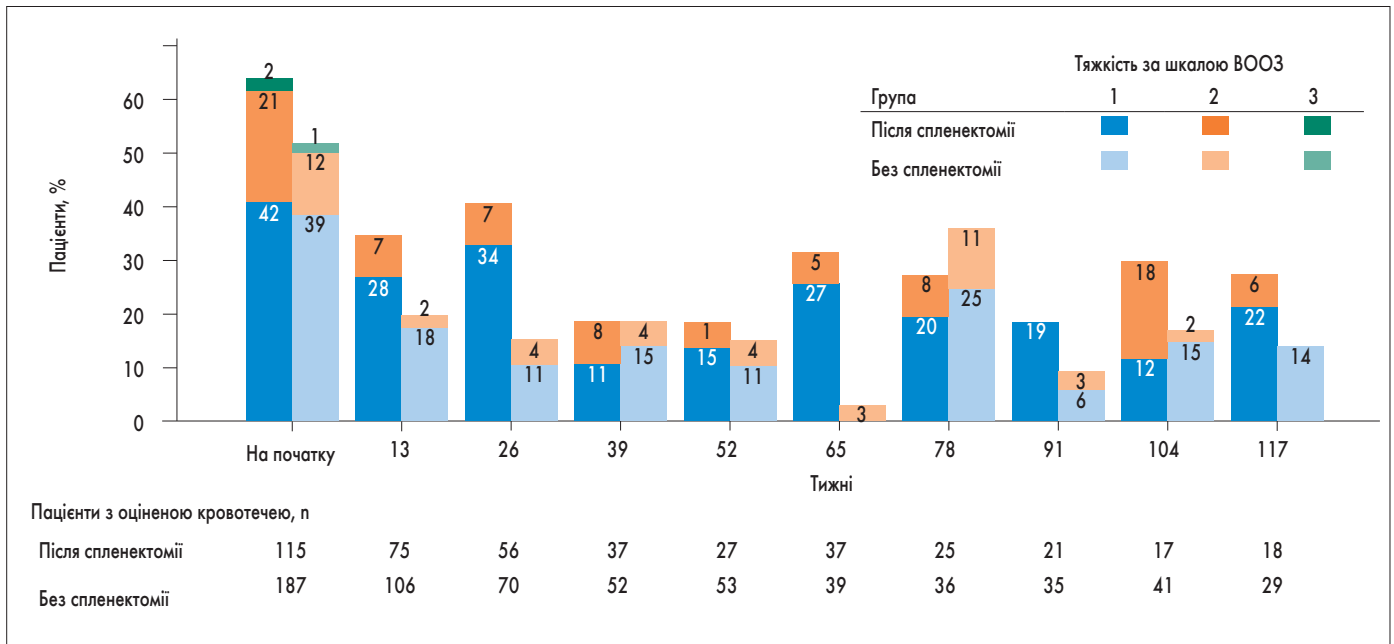


Рис. 2. Частота кровотеч (за шкалою BOO3) у дослідженні EXTEND до 17-го тижня лікування

До лікування ельтромбопагом симптоми кровотечі спостерігали у 171 (57%) пацієнта; через 1 рік цей показник знизився до 16%. Протягом дослідження частота кровотеч значно знижувалась як у хворих, які перенесли

спленектомію, так і в пацієнтів зі збереженою селезінкою, при цьому переважна більшість кровотеч мали легкий характер (1 або 2 ступінь за шкалою BOO3; рис. 2). Частота кровотеч 3-4 ступеня становила лише 4,01 на 100 тис. пацієнтів на рік. За шкалою кровотеч IBLS більшість пацієнтів не мали жодних кровотеч.

Середня тривалість прийому ельтромбопагу становила 2,4 року (від 2 днів до 8,8 року). Зміни дози або частоти застосування препарату потребували 94% пацієнтів. Наприкінці дослідження більшість пацієнтів отримували ельтромбопаг 50 мг/день (23%) або 75 мг/день (39%); 108 пацієнтів (36%) приймали препарат у переміжному режимі (25 мг через день або рідше).

Найчастішими небажаними подіями були головний біль, назофарингіт та інфекції верхніх дихальних шляхів. Більшість подій мали легкий характер (1 або 2 ступінь). Важливо зазначити, що вірогідність розвитку тромбоемболічних подій і відхилення лабораторних гепатобіліарних показників значно зменшувалася після 1 року лікування ельтромбопагом (рис. 3).

Таким чином, дослідження EXTEND показало, що підтримувальна терапія ельтромбопагом є ефективною, безпечною і добре переноситься навіть за тривалого (протягом років) застосування препарату. У пацієнтів з хронічною ІТП, у яких не отримана відповідь на попереднє лікування, прийом ельтромбопагу сприяв підтриманню рівня тромбоцитів у гемостатичному діапазоні, зменшенню частоти кровотеч і потреби в застосуванні супутніх препаратів.

Підготував **Олексій Терещенко**

Більше матеріалів тут:

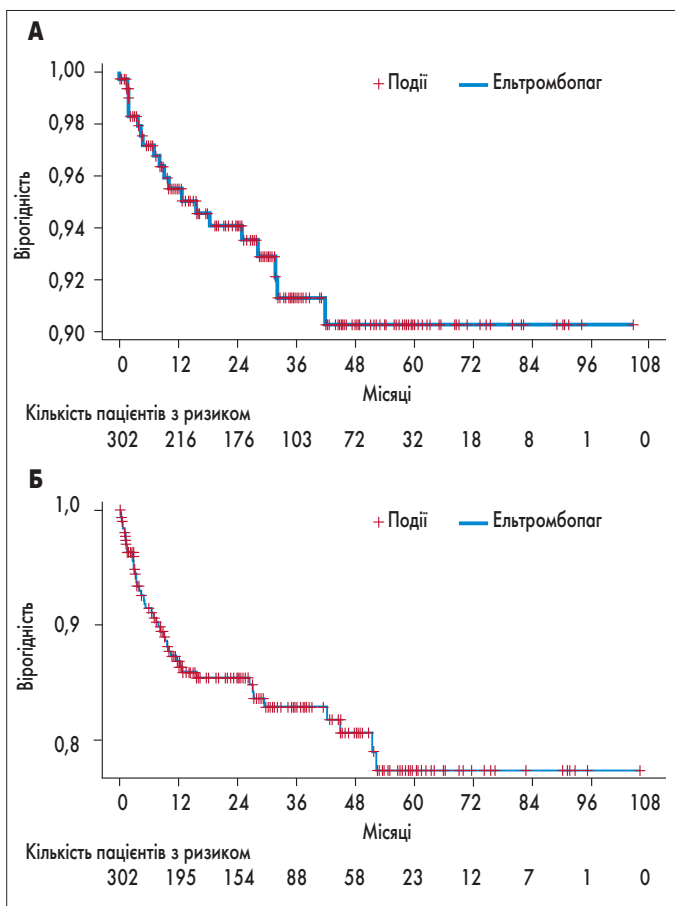


Рис. 3. Час до настання першої події.

А – тромбоемболічні події.
Б – відхилення лабораторних гепатобіліарних показників

Ф. Шайнберг, відділення гематології, Hospital A Beneficencia Portuguesa, м. Сан-Паулу, Бразилія

Активність ельтромбопагу при тяжкій апластичній анемії

Протягом багатьох років зусилля з розроблення нових, не пов'язаних із трансплантацією методів лікування тяжкої апластичної анемії (ТАА) були сконцентровані на інтенсифікації імуносупресивної терапії (ІСТ). Додавання циклоспорину А (ЦсА) до антитимоцитарного глобуліну (АТГ) збільшувало частоту гематологічної відповіді (ЧГВ) з 40-50 до 60-70%. Найбільш вивчений АТГ – це препарат кінського імуноглобуліну, який виявляє лише помірний імуносупресивний ефект. Це дозволило припустити можливість інтенсифікації імуносупресії шляхом додавання третього препарату до кінського АТГ/ЦсА або заміни кінського АТГ агентами з вищою лімфоцитотоксичною активністю, як-от циклофосфамідом, кролячим АТГ або алемтузумабом.

Втім, у проспективних дослідженнях ця гіпотеза неочікувано зумовила негативні результати. Головною кінцевою точкою у дослідженнях була ЧГВ, яка є потужним маркером виживаності при ТАА. Додавання мікофенолату, а пізніше сиролімусу не підвищувало ЧГВ. Продовження лікування ЦсА з поступовим зменшенням дози після стандартних 6 міс терапії також не впливало на ЧГВ і не давало змоги запобігти рецидивам. Заміна кінського АТГ на циклофосфамід, кролячий АТГ або алемтузумаб була неуспішною через підвищену токсичність та/або нижчу ЧГВ. На підставі цих досліджень був зроблений висновок, що ІСТ досягла свої верхньої межі, і стандартним імуносупресивним режимом при ТАА залишилися комбінація кінського АТГ та ЦсА.

Причини відсутності відповіді на ІСТ при ТАА до кінця не зрозумілі, проте, найвірогідніше, вони полягають у тому, що аутореактивні Т-лімфоцити, які вижили після ІСТ, заважають розвитку клітин-попередників. На жаль, спроби стимулювання компартментів клітин-попередників факторами росту, зокрема еритропоетином, гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором (Г-КСФ), фактором стовбурових клітин та інтерлейкінами, були невдалими. Приблизно 10 років тому для лікування імунної тромбоцитопенії були схвалені агоністи рецепторів тромбопоетину (ТПО), які стимулюють продукцію тромбоцитів з мегакаріоцитів. Ці препарати забезпечували швидке відновлення рівня тромбоцитів у більшості випадків рефрактерної імунної тромбоцитопенії.

Спочатку вважалося, що ТПО діє переважно на мегакаріоцити і стимулює тромбоцитопоез. Пізніше були отримані свідчення, що ТПО також відіграє важливу роль у проліферації та підтримці стовбурових клітин. По-перше, на відміну від Г-КСФ та еритропоетину, рецептори ТПО експресуються у гемопоетичних стовбурових клітинах (ГСК). По-друге,

в експериментальних дослідженнях нокаутування гена рецептора ТПО супроводжувалося значним зниженням рівня ГСК. По-третє, ТПО разом з іншими факторами росту й інтерлейкінами широко використовується для стимуляції культури стовбурових клітин *in vitro*. По-четверте, при амегакаріоцитарній тромбоцитопенії, рідкісній формі недостатності кісткового мозку, мутації рецептора ТПО (с-MPL) призводять до панцитопенії і тяжкого дефіциту ГСК. Отже, ТПО-міметики теоретично можуть покращувати функцію кісткового мозку при апластичній анемії та асоційованих станах. Різке підвищення сироваткового рівня ендogenous ТПО у пацієнтів з ТАА наштовхнуло на думку про неефективність цього підходу. Попри це, ельтромбопаг як монотерапія у дослідженнях з ескалацією дози продемонстрував активність у пацієнтів з ТАА, рефрактерних до ІСТ, що дало підстави для його вивчення в комбінації з ІСТ у 1-й лінії терапії.

Ельтромбопаг при рефрактерній ТАА

Щоб подолати підвищення сироваткового рівня ендogenous ТПО і потенційну резистентність до ТПО-міметичної терапії, у дослідженні I/II фази дози у пацієнтів, у яких не отримана відповідь на початкову ІСТ, дозу ельтромбопагу збільшували з 50 до 150 мг (на 25 мг через кожні 2 тижні). Гематологічна відповідь була досягнута у 44% пацієнтів. Частота клональної еволюції у цьому та наступних подібних дослідженнях становила 15-20%, що відповідає історичному контролю. Примітно, що більшість аномалій каріотипу розвинулася рано, зазвичай у перші 6 міс від початку лікування. Ельтромбопаг добре переносився, основними небажаними подіями були інфекції верхніх дихальних шляхів, лихоманка і м'язово-скелетний біль. У деяких пацієнтів зі потужною гематологічною відповіддю препарат відміняли зі швидким зменшенням

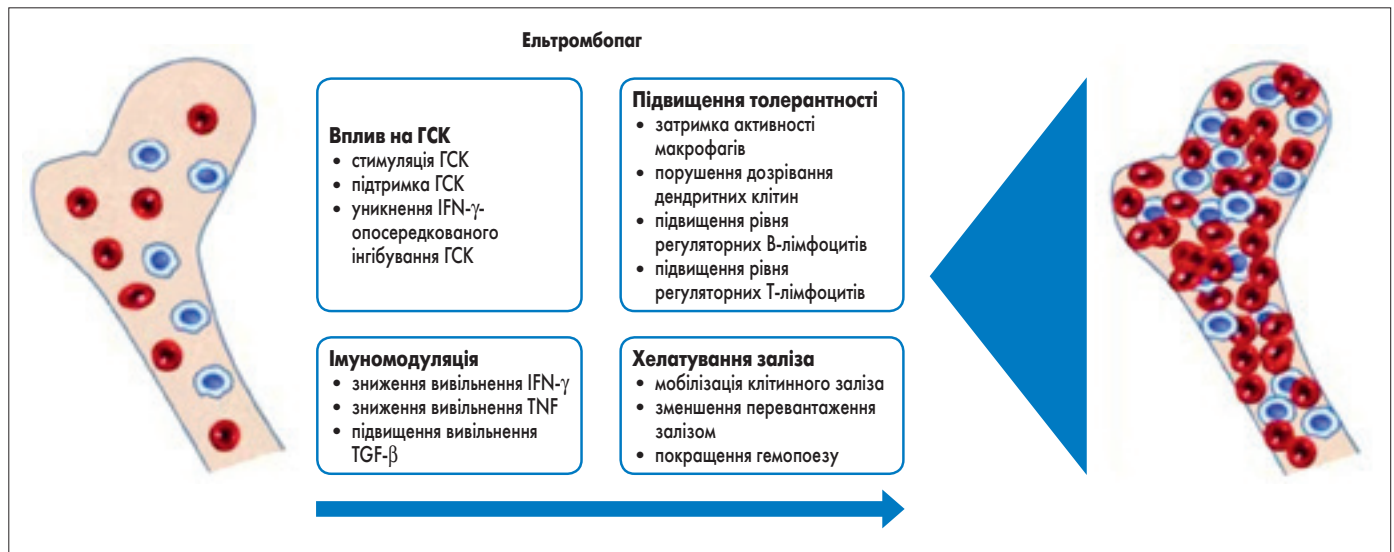


Рис. Пропоновані механізми, завдяки яким ельтромбопаг покращує гемопоез при апластичній анемії

доз, і в більшості таких хворих рецидиву не відбувалося. Результати цих досліджень стали підставою для схвалення ельтромбопагу для застосування у монотерапії пацієнтів з ТАА та недостатньою початковою відповіддю на ІСТ.

Загалом у разі призначення ельтромбопагу в 2-й лінії терапії ЧГВ становить 40-50%. Оптимальною початковою дозою є 150 мг протягом перших 6 міс.

Ельтромбопаг у комбінації з ІСТ у 1-й лінії терапії

Наступним етапом вивчення ельтромбопагу при ТАА стали дослідження, в яких його поєднували з найбільш активною схемою при ТАА – кінським АТГ/ЦсА – у 1-й лінії терапії пацієнтів, котрі не були кандидатами на трансплантацію кісткового мозку (через відсутність донора, вік, супутні захворювання та ін.). ЧГВ при використанні цієї стратегії досягала 95% (порівняно з історичною верхньою межею 60-70% при застосуванні лише ІСТ), зокрема частота повної відповіді через 6 міс – 58%, що майже у 10 разів перевищує історичний показник для ІСТ (приблизно 10%). Імовірно, оптимальним є одночасний початок лікування ельтромбопагом та ІСТ з першого дня. Швидка відповідь на введення ельтромбопагу у комбінації з ІСТ у 1-й лінії асоціюється з покращенням якості життя пацієнтів, зменшенням потреби в гемотрансфузіях і госпіталізаціях.

Механізм дії ельтромбопагу при ТАА

Ельтромбопаг взаємодіє з трансмембранним доменом рецепторів ТПО людини й ініціює каскад сигналів, схожих, але не ідентичних таким, що запускаються ендogenous ТПО, індукуючи проліферацію та диференціацію мегакаріоцитів із клітин-попередників. Важливо, що дуже високі рівні ендogenous ТПО, які спостерігаються у пацієнтів з ТАА, не перешкоджають

здатності ельтромбопагу відновлювати всі лінії клітин крові. Це може бути зумовлене наявністю в ельтромбопагу інших, не пов'язаних зі стимуляцією ГСК, механізмів дії.

У пацієнтів з ТАА розвиваються характерні імунні порушення, зокрема дефіцит Т-лімфоцитів, надмірна експресія прозапальних цитокінів та асоційованих білків (ТН1 і ТН17), підвищена секреція інтерлейкіну-2, інтерферону- γ (IFN- γ) та фактора некрозу пухлини (TNF), а також експансія олігоклональних CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів. Ельтромбопаг може прямо або опосередковано зменшувати ці порушення шляхом підвищення рівнів регуляторних В- і Т-лімфоцитів, стимуляції секреції трансформувального фактора росту- β (TGF- β), пригнічення диференціації дендритних клітин, зменшення вивільнення IFN- γ та TNF. Ці ефекти препарату добре вивчені при імунній тромбоцитопенії, і цілком логічним є їх існування при ТАА. Крім того, тромбоцити самі по собі можуть мати імуномодулювальні властивості, які сприяють покращенню імунного контролю при апластичній анемії і відновленню усіх формених елементів.

Новий механізм, нещодавно описаний Alvarado і співавт. (2017), полягає у тому, що ельтромбопаг здатен уникати інгібіторного впливу IFN- γ на ГСК та c-MPL, забезпечуючи таким чином стимулювання рецепторів ТПО. Натомість нативний ТПО інгібується IFN- γ внаслідок утворення сигналу, який унеможливорює формування гетеродимерів ТПО/c-MPL та активацію цільових клітин.

Ельтромбопаг має у своїй структурі хелатувальну основу, яка мобілізує внутрішньоклітинне залізо і таким чином зменшує загальне навантаження залізом. У педіатричних популяціях з імунною тромбоцитопенією й апластичною анемією

Від редакції

16 липня 2018 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило ельтромбопаг для застосування у 1-й лінії терапії при ТАА, а також надало препарату статус «прорив у лікуванні» для інших нових показань. Рішення FDA ґрунтується на беззаперечних доказах користі, а саме високій частоті повної відповіді у пацієнтів з ТАА при додаванні ельтромбопагу до стандартної ІСТ. Ельтромбопаг – перший новий препарат, схвалений FDA за останні десятиліття для початкового лікування пацієнтів з ТАА. Схвалення нового показання для ельтромбопагу Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) очікується у 2019 р.

спостерігалось прогресивне зменшення рівня феритину при продовженні лікування ельтромбопагом. У пацієнтів, які перенесли повторні гемотрансфузії, зменшення навантаження залізом є корисним, оскільки сприяє профілактиці віддалених уражень внутрішніх органів та, імовірно, полегшує відновлення кісткового мозку. Отже, здатність ельтромбопагу покращувати гемопоез при ТАА забезпечується багатьма механізмами, які заслуговують на подальше вивчення (рис.).

Таким чином, ельтромбопаг упевнено увійшов до арсеналу препаратів для лікування ТАА, у якому протягом кількох десятиліть не вистачало нових засобів. Наразі ельтромбопаг схвалений для застосування як монотерапія у пацієнтів з недостатньою відповіддю на початкову ІСТ, тобто як 2-га лінія терапії. Унікальні імунні й неімунні властивості ельтромбопагу можуть доповнювати або синергічно підсилювати ІСТ, забезпечуючи більш швидке і надійне відновлення гемопоезу при ТАА. Додавання препаратів андрогенів і Г-КСФ до потрійної схеми ельтромбопаг/АТГ/ЦсА може ще покращити функцію кісткового мозку і відновлення рівня формених елементів. Цю стратегію будуть вивчати у майбутніх клінічних дослідженнях.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. Blood Adv. 2018 Nov 13; 2 (21): 3054-3062.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**



Більше матеріалів
тут:



ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язу «Укпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб; тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28, (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – 37631
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

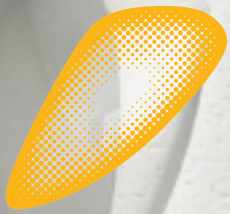
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – 86683
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 255 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com



ВАЖКА АПЛАСТИЧНА АНЕМІЯ

Пероральна терапія один раз на день



РЕВОЛАД™
Важливо: слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.¹ **Склад:** діюча речовина: ельтромбоаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну).
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. **Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). 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. Лікування дорослих пацієнтів з набутотою апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Противопоказання.** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Дозування.** Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **Початкова доза.** Початкова доза препарату складає 25 мг 1 раз на добу. Не потрібно змінювати дозу пацієнтам східноазійського походження або пацієнтам із легким порушенням функції печінки. **Моніторинг та коригування дози.** Дозу ельтромбопагу збільшують на 25 мг кожні 2 тижні до досягнення кількості тромбоцитів, оптимальної для початку противірусної терапії. **Лікування пацієнтів із хронічною ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП).** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів $\geq 50000/\text{мкл}$ необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Не слід використовувати ельтромбоаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалося впродовж 1-2 тижнів після початку терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалося впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату. **Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу — 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочинати зі зменшеної дози — 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 3 до 6 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу — 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 1 до 3 років.** Рекомендовано застосовувати лікарський засіб у рідкій пероральній лікарській формі. **Моніторинг та коригування дозування.** Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів $\geq 50000/\text{мкл}$ та підтримувати його для зменшення ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. **Побічні реакції. При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, парестезія, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, ринорея, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази та білірубіну крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судоми м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорагія, пірексія. **Популяція дослідження ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, збільшений рівень трансамінази, екхімозис, артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, пірексія. Часто: нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, знижений апетит, гіпоглікемія, підвищений апетит, неспокій, депресія, неприємність, сухість очей, свербіж очей, катаракта, жовтяниця очей, нечіткість зору, погіршення зору, плаваючі помутніння в склістому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирців на слизовій оболонці рота, блювання, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, збільшений рівень білірубіну крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехія, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макулозне висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астенія, периферичний набряк, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинфосфокинази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блістері з поліаміду/алюмінівюю фольгою/полівінілхлориду. По 4 блістери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блістери (для таблеток по 50 мг) в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/11300/01/01; UA/11300/01/02. Наказ МОЗ України №914 від 20.12.2015. Зміни внесені Наказ МОЗ України 29.11.2017 №1495.

Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад. Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній Новартіс. Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

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