

Douglas Tremblay, Myron Schwartz, Richard Bakst та ін.

Сучасне лікування спленомегалії у пацієнтів з мієлофіброзом

Мієлопроліферативні новоутворення (МПН), при яких не виявляється філадельфійська хромосома (Ph-негативні МПН), включають есенціальну тромбоцитемію, істинну поліцитемію та мієлофіброз (МФ). Ці захворювання клінічно характеризуються системними симптомами, схильністю до тромбозу та розвитком спленомегалії, яка може мати різний ступінь вираженості [1]. Спленомегалія рідко зустрічається при есенціальній тромбоцитемії, проте вона виявляється приблизно у третини пацієнтів з істинною поліцитемією та ще частіше – у хворих з МФ [2]. При цьому саме у пацієнтів з МФ особливо поширена масивна спленомегалія [3, 4].

Симптоми, вторинні щодо спленомегалії, включають відчуття тиску та біль у лівому зовнішньому квадранті живота, біль у лівому плечі та раннє насичення, спричинене стисканням шлунка. Крім того, масивна спленомегалія може призводити до портальної гіпертензії. У пацієнтів з МФ може також відзначатися тромбоз вісцеральних вен, печінковий екстрамедулярний гемопоєз та облітераційна портальна веннопатія [5, 6]. Масивна спленомегалія також може призводити до стиснення порожнистої вени/клубових вен, внаслідок чого виникає набряк нижньої кінцівки. Крім того, типовою є клітинна секвестрація, що призводить до поглиблення наявних цитопеній і може ще більше обмежувати можливості лікування [7]. У деяких випадках за значної вираженості спленомегалії можуть утворюватися ділянки ішемії з подальшим розвитком інфаркту селезінки, що супроводжується больовим синдромом [8]. Негативний вплив спленомегалії на загальну якість життя пацієнтів з МФ підтверджений результатами масштабного опитування, згідно з якими зменшення розміру селезінки було визначено одним із п'яти провідних завдань лікування [9].

На сьогодні основою фармакологічного лікування спленомегалії при МФ є застосування інгібіторів янус-кінази (JAK1/2), таких як руксолітиніб та нещодавно схвалений федратиніб. Ці пероральні препарати мають доведену ефективність у зменшенні розмірів селезінки, і саме вони фундаментально змінили підхід до вирішення проблеми спленомегалії при МФ [17-20]. Тим не менше приблизно 15% пацієнтів терапія інгібіторами JAK2 не може бути призначена через виражену тромбоцитопенію ($<50 \times 10^9/\text{л}$) [21]. Крім того, у багатьох пацієнтів розвивається рефрактерність до інгібіторів JAK2. Через це наразі активно вивчаються й інші можливості симптоматичного лікування спленомегалії у пацієнтів з МФ.

У цьому огляді описані переваги та обмеження застосування інгібіторів JAK2 при спленомегалії, а також інші методи терапії та можливості оперативного лікування. Також запропонований алгоритм оптимального лікування симптомної спленомегалії у пацієнтів з МПН.

Традиційна циторедуктивна терапія

Для пацієнтів з симптомною спленомегалією доступно декілька видів лікування, які продемонстрували свою ефективність у зменшенні розмірів селезінки. До появи інгібіторів JAK2 як засоби терапії при МФ вивчали декілька препаратів. Зокрема, як перша лінія циторедуктивної терапії при істинній поліцитемії та есенціальній тромбоцитемії часто застосовується гідроксисечовина. У пацієнтів з МФ гідроксисечовина зазвичай є препаратом резерву, що використовується при гіперпроліферативних станах (включаючи спленомегалію, лейкоцитоз і системні симптоми) у разі неможливості призначення інгібіторів JAK2.

Інгібітори JAK1/2

Найбільш ефективним фармакологічним інструментом зменшення розмірів селезінки при МФ є інгібування JAK2. Механізм, що лежить в основі зменшення розмірів селезінки на тлі застосування інгібіторів JAK2, вивчений недостатньо. Він може бути пов'язаний з пригніченням опосередкованої JAK2 міграції гемопоетичних стовбурових клітин через сигнальний шлях CXCL12/CXCR4 [37]. Руксолітиніб є інгібітором JAK1/2, який у 2011 р. був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для лікування МФ, а пізніше отримав схвалення і для лікування істинної поліцитемії при відсутності відповіді на терапію гідроксисечовиною або при

її непереносимості [45]. Схвалення застосування руксолітинібу при МФ базувалося на результатах опорних досліджень COMFORT. Ці два дослідження III фази проводилися за участі пацієнтів з МФ (захворювання проміжного або високого ризику). У дослідженні COMFORT I пацієнтів рандомізовано розподіляли у групу прийому руксолітинібу або плацебо, а у дослідженні COMFORT II руксолітиніб порівнювали з найкращою доступною терапією (НДТ). В обох дослідженнях встановили ефективність руксолітинібу у покращенні стандартизованих показників бальної оцінки симптомів через 24 тижні лікування [17, 18].

У дослідженні COMFORT I застосування руксолітинібу сприяло зменшенню об'єму селезінки в середньому на 31,6% на 24-му тижні лікування, у той час як у хворих в групі плацебо селезінка навпаки збільшилася (в середньому на 8,5%). Первинна кінцева точка – зменшення об'єму селезінки (ЗОС) на $\geq 35\%$ (ЗОС 35%) – була досягнута у 41,9% пацієнтів у групі лікування руксолітинібом порівняно з 0,7% у групі плацебо [17]. Досягнуте зменшення селезінки виявилось стійким – середня тривалість відповіді склала 168,3 тижня при тривалому подальшому спостереженні [46]. Аналогічні результати спостерігалися у дослідженні COMFORT II, у якому відзначалося середнє зменшення селезінки на 29,2% через 24 тижні лікування в групі руксолітинібу порівняно з її збільшенням на 2,7% в групі НДТ. ЗОС 35% було досягнуто у 32% пацієнтів, які отримували лікування руксолітинібом, порівняно з 0% в групі НДТ [18]. Через 5 років 53,4% пацієнтів, які отримували руксолітиніб, у підсумку досягли кінцевої точки ЗОС 35% при середній тривалості спостереження 3,2 року [47]. В обох дослідженнях покращення клінічного перебігу спленомегалії спостерігалося протягом 1 місяця прийому руксолітинібу, і з часом відбувалося подальше покращення протягом 48 тижнів періоду спостереження. Важливо, що відповідь на терапію руксолітинібом з боку селезінки є дозозалежною – при застосуванні вищих доз препарату досягається більш значний ефект [48].

Апостеріорний (*post hoc*) об'єднаний аналіз результатів досліджень COMFORT засвідчив, що у тих пацієнтів, у яких вдалося досягти зменшення об'єму селезінки

як мінімум на 25%, відзначалася більш тривала виживаність порівняно з пацієнтами, у котрих не відбувалося зменшення органа або він збільшувався [49]. Руксолітиніб також здатний покращувати стан пацієнта при портальній гіпертензії шляхом зменшення кровотоку у селезінковій артерії та прямого вазодилатаційного впливу на внутрішньо печінкової синусоїди.

Хоча початковий рівень відповіді на терапію руксолітинібом є високим, з часом у пацієнтів розвивається його непереносимість або прогресує спленомегалія. Тривале подальше спостереження за пацієнтами у дослідженнях COMFORT I та II продемонструвало, що через 3 роки приблизно 50% хворих більше не отримували терапію руксолітинібом [23]. У пацієнтів, які припиняють терапію руксолітинібом, прогноз є невтішним: в одному дослідженні повідомлялося, що медіана загальної виживаності складала лише 14 місяців [24].

Спленектомія

До впровадження терапії інгібіторами JAK2 з метою тимчасового полегшення симптоматики, пов'язаної зі спленомегалією, зазвичай виконували спленектомію. Сьогодні спленектомія все ще залишається важливою терапевтичною стратегією для пацієнтів, які мають рефрактерність до інгібіторів JAK1/2 або їх непереносимість, а також для хворих з масивною симптомною спленомегалією. Однак ключовим фактором успіху втручання є ретельний відбір пацієнтів, яким може бути проведена ця операція.

Опромінення селезінки

У тих пацієнтів, яким не може бути виконане оперативне втручання через незадовільний функціональний статус, потенційним варіантом лікування може бути опромінення селезінки. Як відомо, селезінка є дуже радіочутливим органом, що зумовлює ефективність навіть низькодозового опромінення. Однак опромінення селезінки може призводити до багатьох ускладнень, зокрема, до виникнення значної мієлосупресії, яка часто призводить до поглиблення асоційованих із захворюванням анемії та тромбоцитопенії, а також до розвитку нейтропенії. Про тяжкі та тривалі цитопенії повідомлялося у 26% пролікованих пацієнтів; у 16% вони призвели до смертельної кровотечі або

сепсису [75]. Крім того, подальше погіршення клінічної картини може виникати через значні прояви гастроінтестинальної токсичності (в тому числі нудоту та діарею).

Часткова емболізація селезінкової артерії

Часткова емболізація селезінкової артерії (ЧЕСА) виконується на тлі антибіотикопрофілактики та супроводжується значно менш вираженими ускладненнями, ніж повна емболізація. Крім того, при такому підході зберігається тканина селезінки та відповідно – її функція [79]. У рандомізованому дослідженні з оцінювання ефективності спленектомії порівняно з ЧЕСА у пацієнтів із цирозом печінки та спленомегалією ЧЕСА сприяла зменшенню тривалості госпіталізації, меншій частоті трансфузій та меншій вираженості больового синдрому після процедури, ніж у пацієнтів, яким виконували спленектомію [80].

Контрольована емболізація селезінкової артерії проводиться за допомогою мікросфер, желатинової губки, яка розсмоктується, судинних заглушок або рідких емболізуючих речовин.

На практиці основним обмеженням ЧЕСА є постемболізаційний синдром, який характеризується вираженим болем у лівому верхньому квадранті живота та часто потребує внутрішньовенного введення знеболювальних засобів, інфузійних розчинів і госпіталізації. Крім того, після ЧЕСА можуть виникати такі ускладнення, як абсцес селезінки, тромбоз портальної вени, утворення плеврального випоту та збільшення вираженості асцити.

Висновки та рекомендації

Симптомна спленомегалія залишається складним клінічним сценарієм, з яким стикаються лікарі при веденні пацієнтів з МФ. Нижче наведено клінічний алгоритм лікування симптомної спленомегалії у пацієнтів з МФ (рис.).

Пацієнти, яким може проводитися терапія інгібіторами JAK2 (тобто з адекватною кількістю тромбоцитів), мають спершу отримувати лікування доступними препаратами – руксолітинібом або федратинібом. Що стосується пацієнтів, які не розглядаються як кандидати на стартувану терапію інгібіторами JAK2 або за їх неефективності, то для них має бути розглянута можливість участі у клінічних дослідженнях. У пацієнтів, які не можуть бути включені у клінічні дослідження, хірургічне видалення селезінки є лікуванням першого вибору. У пацієнтів, які не є кандидатами на хірургічне втручання (незадовільний функціональний статус або конкуруючі супутні захворювання), мають розглядатися можливості опромінення селезінки або ЧЕСА залежно від вибору фахівців та пацієнтів з урахуванням співвідношення між очікуваною користю та ризиком. Наприклад, пацієнту з високою ймовірністю розвитку постемболізаційного синдрому (похилий вік або значне виснаження) варто рекомендувати опромінення селезінки. Однак для пацієнта, який вже має виражену цитопенію, більш прийнятною може бути ЧЕСА.

Таким чином, сучасне ведення спленомегалії при МФ фундаментально змінилося протягом останнього десятиріччя та продовжує швидко еволюціонувати.

Стаття друкується у скороченні.

Повний список літератури, що включає 86 джерел, знаходиться в редакції.

Tremblay D., Schwartz M., Bakst R. et al. Modern management of splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Ann Hematol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04069-4>.

Переклала з англ. **Олена Зотова**

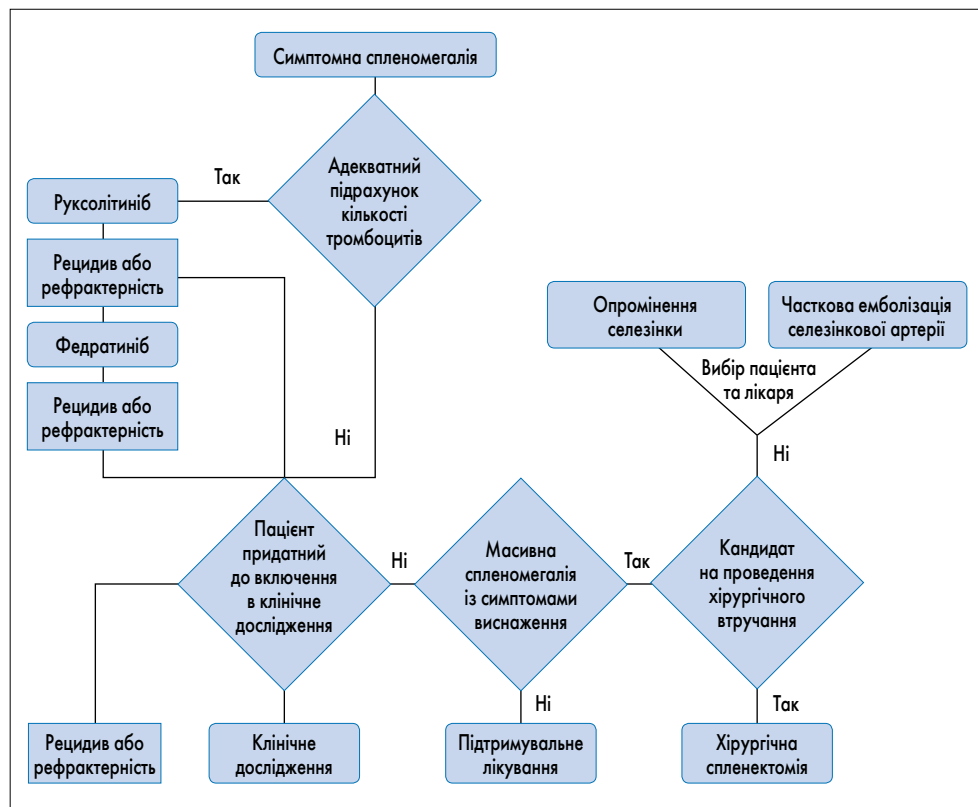
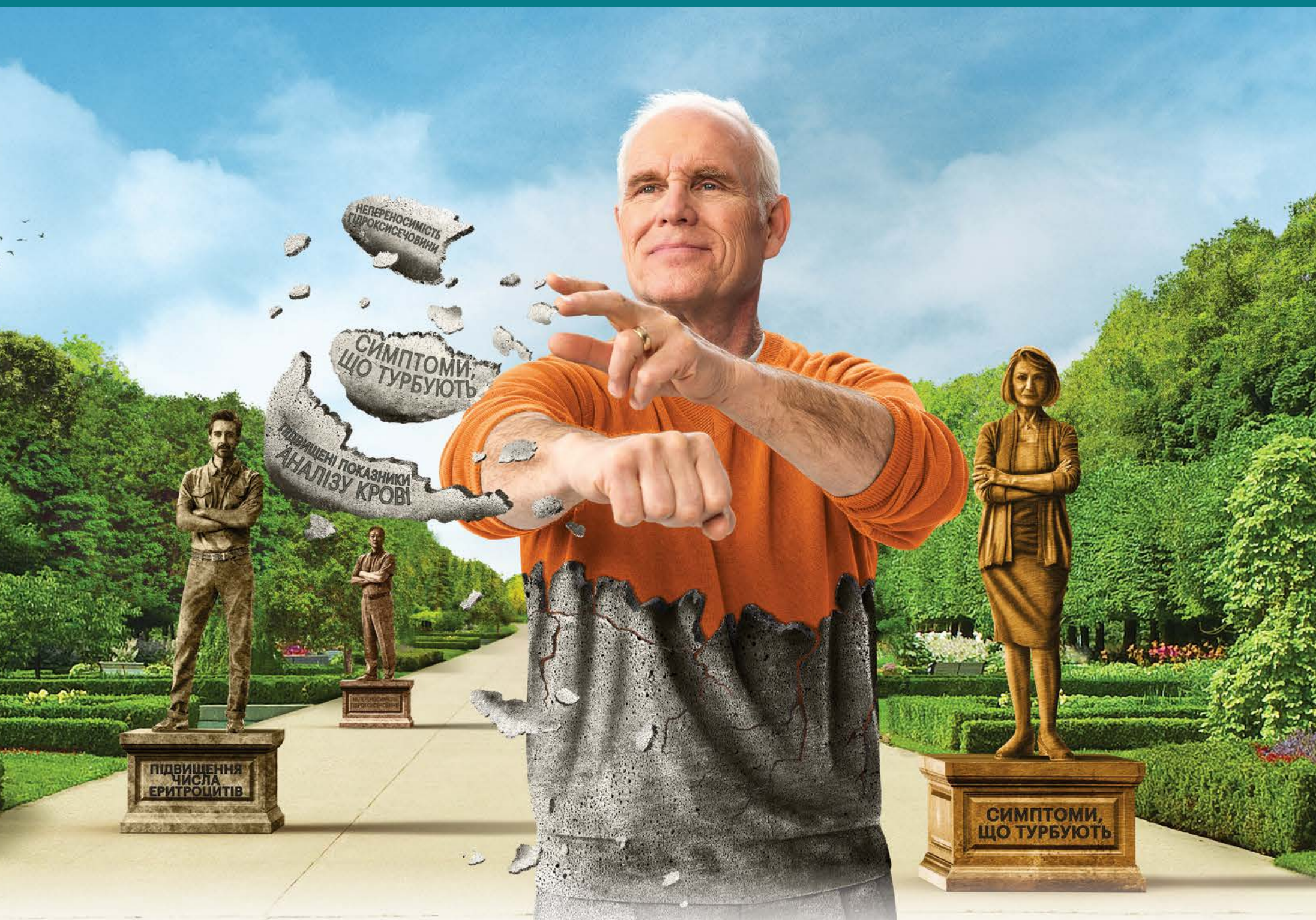


Рис. Практичний алгоритм лікування спленомегалії при МФ

ДЖАКАВІ® затверджений

для лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини¹



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

 **ДЖАКАВІ®**
руксолітиніб

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

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

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

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

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

UA/JAK/03.2020/03/32803