

Ведення пацієнтів з мієлопроліферативними неоплазіями: як обрати оптимальну стратегію лікування?

Актуальною проблемою сучасної онкогематології є ведення пацієнтів з мієлопроліферативними неоплазіями (МПН), а саме вибір оптимальної схеми лікування з урахуванням можливих побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів. Ці питання широко обговорювалися українськими вченими у рамках науково-практичного вебінару «Новини ЕНА2021: діагностика та лікування хронічних мієлопроліферативних неоплазій». Головним завданням заходу було ознайомити учасників з новими рекомендаціями та сучасними тенденціями лікування гематологічних пацієнтів.

Про сучасні підходи до лікування мієлофіброзу, поліцитемії та есенціальної тромбоцитопенії з акцентом на циторедукцію у хворих із низьким ризиком, лікування бластної фази та керування токсичністю інгібіторів янус-кінази (ЯК) розповів керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко.



С.В. Клименко

— Одним із не вирішених питань в онкогематології сьогодні залишається доцільність проведення циторедукції у хворих із низьким ризиком з істинною поліцитемією. Зокрема, для прийняття такого рішення насамперед слід звертати увагу на вік пацієнта й дані про попередню перенесені кардіоваскулярні події. Якщо вік хворого менше 60 років, а судинні події в анамнезі відсутні (група низького ризику тромбозу), то варто проводити кровопускання, а якщо понад 60 років та/або наявні дані про кардіоваскулярні події (група високого ризику тромбозу) — призначати циторедуктивну терапію. Крім того, пацієнтам обох вікових категорій показані прийом низьких доз аспірину та за можливості — корекція факторів кардіального ризику (Т. Barbui et al., 2018; A.M. Vannucchi et al., 2015; M.F. McMullin et al., 2019). Однак сьогодні дані про відсутність потреби у призначенні циторедуктивної терапії хворим групи низького ризику активно обговорюються. При проведенні щорічного аналізу рівня тромбозу було встановлено, що цей показник у загальній популяції склав 0,60%, у разі наявності факторів кардіального ризику — 0,90%, у пацієнтів з істинною поліцитемією групи високого ризику — 3,14%, а у групі низького ризику — 2,23%. Ці дані свідчать про те, що при використанні опції «флеботомія без циторедукції» у пацієнтів з істинною поліцитемією зберігається підвищений ризик тромботичних ускладнень, це змушує задуматись про доцільність циторедукції у пацієнтів групи низького ризику (Т. Barbui et al., 2014).

У 2021 р. Т. Barbui та співавт. опублікували результати багатоцентрового рандомізованого дослідження II фази щодо ефективності застосування пегільованого інтерферону (ропегінтерферону альфа-2b) у хворих на поліцитемію групи низького ризику. Учасниками дослідження були пацієнти віком від 18 до 60 років без попередньо перенесених кардіоваскулярних подій, яким виконували флеботомію та призначали аспірин, хворим основної групи додатково до базового лікування призначали ропегінтерферон альфа-2b. Підтримання медіани гематокрити <45% протягом 12 місяців відмічалася у 84% учасників, яким призначали кровопускання, аспірин і пегільований інтерферон, та у 66% хворих, яким проводили стандартне лікування. При цьому у пацієнтів основної групи не виявлено прогресування захворювання, тоді як у групі порівняння захворювання прогресувало у 8% учасників. При застосуванні базової терапії медіана рівня лейкоцитів сягала 11-12 тис./мкл, що асоціювалося з підвищеним ризиком тромбозу при МПН, а у групі додаткового призначення пегільованого інтерферону цей показник склав 6-7 тис./мкл. Медіана рівня тромбоцитів при стандартній терапії дорівнювала 650-700 тис./мкл, а при досліджуваній — 300-400 тис./мкл, що є вагомим фактором, який впливає на ймовірність розвитку тромбозу у пацієнтів.

Отже, слід очікувати, що невдовзі автори міжнародних клінічних настанов при істинній поліцитемії можуть запропонувати більш агресивний підхід до ведення хворих із включенням

циторедуктивної терапії як обов'язкової опції у пацієнтів групи низького ризику тромбозу.

У контексті розгляду групи МПН особлива увага належить одному з рідкісних загрозливих для життя захворювань — мієлофіброзу. Останній характеризується фіброзом кісткового мозку та надмірною продукцією цитокінів, яка призводить до появи виражених симптомів пухлинної інтоксикації (конституціональних симптомів) і спленомегалії. Мієлофіброз може виникнути первинно (*de novo*) та вторинно (як наслідок істинної поліцитемії чи есенціальної тромбоцитопенії).

Насамперед слід зазначити, що визначення фази МПН проводиться на основі даних про кількість бластів у периферичній крові та кістковому мозку (<10% свідчить про хронічну фазу МПН, від 10 до 19% — про фазу акселерації МПН та >20% — про бластну фазу МПН або вторинний гострий мієлоїдний лейкоз, який розвивується на фоні МПН — пост-МПН ГМЛ; О.А. Shahin et al., 2021).

У рамках обговорення на конгресі Європейської асоціації гематологів (ЕНА) 2021 р. теми лікування бластної фази МПН зауважено, що результати терапії цих пацієнтів є незадовільними, це свідчить про потребу у вдосконаленні тактики лікування даної групи хворих.

R.A. Mesa та співавт. (2005) наводять дані про те, що як у разі застосування індукційної хіміотерапії, так і при використанні хіміотерапії низької інтенсивності чи підтримуючої терапії у пацієнтів з пост-МПН ГМЛ виживаність залишалася низькою.

У іншому дослідженні автори зазначають про доцільність традиційної індукційної хіміотерапії у випадку, коли вона передуватиме трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Але якщо ТГСК не проводиться, то виживаність пацієнтів на тлі підтримуючої терапії або хіміотерапії низької інтенсивності чи за традиційними схемами при пост-МПН ГМЛ не відрізняється. Крім того низькодозові режими мають перевагу порівняно з терапією за інтенсивними протоколами (C.S. Tam et al., 2008).

Проте навіть у разі планування подальшої ТГСК варто досягти ремісії захворювання. Н. Alchalby та співавт. (2014) наводять дані про те, що єдиним значущим фактором виживаності хворих на пост-МПН ГМЛ було досягнення повної ремісії перед ТГСК. Якщо ТГСК провести неможливо, слід керуватися протоколами призначення хіміотерапії низької інтенсивності. В одному з досліджень були продемонстровані обнадійливі результати щодо застосування азациитидину у хворих на пост-МПН ГМЛ (S. Therpot et al., 2010). Однак без подальшої ТГСК як при застосуванні інтенсивної хіміотерапії, так і при прийомі азациитидину виживаність залишалася низькою (G. Venton et al., 2018; L.M. Mollard et al., 2018).

У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, 2021) щодо лікування пацієнтів з пост-МПН ГМЛ чи фазою акселерації МПН зазначено: якщо хворий є кандидатом на ТГСК, слід провести індукцію ремісії шляхом призначення гіпометилуючих препаратів

чи інтенсивної індукційної хіміотерапії. Якщо хворий не є кандидатом на трансплантацію, йому пропонують участь у клінічних дослідженнях чи призначають гіпометилуючі лікарські засоби або хіміотерапію низької інтенсивності. Використання інтенсивної хіміотерапії не матиме переваг у цьому випадку через підвищення ризику смерті та істотне зниження якості життя пацієнтів. Крім того, можна поєднувати застосування гіпометилуючих засобів з руксолітинібом при спленомегалії та з метою пригнічення цитокінового шторму у таких пацієнтів.

У рамках форуму ЕНА також обговорювалася тема застосування інгібіторів IDH1/2 у пацієнтів з пост-МПН ГМЛ та підтвердженою мутацією гена *IDH1/2*. У невеликому дослідженні за участю 12 пацієнтів було показано, що у цих хворих при застосуванні інгібіторів IDH1/2 відмічалася досягнення повної тривалої ремісії (H.L. Chifotides et al., 2020). Таким чином, лікування бластної фази пост-МПН ГМЛ з часом удосконалюватиметься завдяки появі нових лікарських засобів та розширенню спектра терапевтичних опцій. Однак до початку бластної фази слід забезпечити лікування цих хворих традиційними препаратами з урахуванням їхніх можливих побічних дій.

Протягом 2020 р. відбулися науково-практичні семінари з дискусійним опитуванням лікарів-гематологів щодо оцінки поточної практики лікування пацієнтів із первинним і вторинним мієлофіброзом. При цьому з'ясували, які лікарські препарати використовуються для лікування хворих на первинний і вторинний мієлофіброз. Згідно з отриманими відповідями, найпоширенішою є практика лікування пацієнтів із первинним і вторинним мієлофіброзом у першій лінії гідроксисечовиною, яку отримують 80% хворих, при цьому інші 20% отримують інтерферони. Як другу лінію терапії 20% пацієнтів отримують гідроксисечовину, 42% — інтерферони, 40% — кортикостероїди у монотерапії або в комбінації з талідомідом, 5% — руксолітиніб, 10% — стимулятори гемопоєзу (еритропоєтин, даназол, агоніст рецептора тромбопоєтину) та 5% — бусульфан або 6-меркаптопурин.

Одними з лікарських засобів, які доступні в нашій країні, є інгібітори янус-кінази (Джакаві). Застосування ЯК-інгібіторів сприяє продовженню життя та покращенню його якості у пацієнтів з МПН. Попри те, що ця група лікарських засобів демонструє більше ніж задовільне співвідношення користі та ризику, лікування інгібіторами ЯК може ускладнюватися побічними ефектами. Межа між клінічною ефективністю та дозозалежною токсичністю інколи вузька, що призводить до субоптимальної модифікації дози та/або переривання лікування. Тому слід навчитися контролювати розвиток можливих побічних ефектів при застосуванні цієї групи лікарських засобів (M. Asshoff et al., 2017; J.M. Singer et al., 2016).

Дія інгібіторів ЯК спрямована на білок JAK1/2, тому розвиток гематологічної токсичності (анемії, тромбоцитопенії) буде найбільш очікуваним. Серед інгібіторів ЯК найбільший досвід застосування саме руксолітинібу. Розвиток гематологічної токсичності у разі прийому цього препарату найбільш імовірний

у перші 12-16 тижнів лікування, тому в цей період слід моніторувати показники крові. Відомо, що більш ранній початок лікування руксолітинібом супроводжується рідшим розвитком анемії і кращою переносимістю вищих доз, що свідчить про доцільність якнайшвидшого початку прийому цього препарату (S. Verstovsek et al., 2012; C. Harrison et al., 2012; F. Palandi et al., 2018). Тромбоцитопенія у разі прийому руксолітинібу частіше розвивається у пацієнтів з низьким початковим рівнем тромбоцитів (від 50 до 100 тис./мкл) порівняно з хворими з вищим початковим умістом тромбоцитів і у разі застосування вищих доз (15 мг 2 рази на добу при рівні тромбоцитів від 100 до 200 тис./мкл або 20 мг 2 рази на добу при вмісті тромбоцитів >200 тис./мкл; H.K. Al-Ali et al., 2020).

Отже, рішення про початок терапії інгібіторами ЯК слід приймати на підставі даних про рівень тромбоцитів, не беручи до уваги наявність анемії. Однак при анемії можна використовувати альтернативне дозування руксолітинібу, починаючи з 10 мг 2 рази на добу протягом 12 тижнів з подальшим титруванням дози за можливості. У дослідженні REALISE було показано, що така схема застосування лікарського засобу дозволяє зберегти задовільний рівень гемоглобіну — від 80 до 100 г/л (F. Cervantes et al., 2021).

При розгляді негематологічної токсичності інгібіторів ЯК слід враховувати, що ця група лікарських засобів пригнічує регуляторні Т-клітини, це може дещо підвищувати ризик розвитку вірусних інфекцій (A. Heine et al., 2013). Хоча в одному з метааналізів було продемонстровано, що цей ризик є невисоким, за винятком ризику виникнення інфекції, зумовленої *Herpes zoster* (F. Lussan et al., 2018). Однак, як було встановлено в одному з досліджень, найважливішим фактором розвитку інфекцій є відсутність відповіді селезінки на лікування та наявність інших факторів, які підвищують ризик виникнення інфекцій (N. Polverelli et al., 2018). Застосування інгібіторів ЯК також може асоціюватися з розвитком вторинних пухлин (раку шкіри та В-клітинної лімфоми; M. Maffioli et al., 2019; E. Porpaczy et al., 2018).

Щодо ризику розвитку COVID-19, то лікування інгібіторами ЯК не впливає на перебіг захворювання. У загальних рекомендаціях зазначено, що слід продовжувати прийом препарату під час пандемії COVID-19 та зважувати доцільність початку такої терапії у нововиявлених пацієнтів з мієлофіброзом (F. Palandri et al., 2020).

Таким чином, МПН — захворювання, ведення яких потребує вибору ефективних лікарських засобів і моніторингу клінічних та лабораторних показників з подальшою корекцією дози за необхідності.

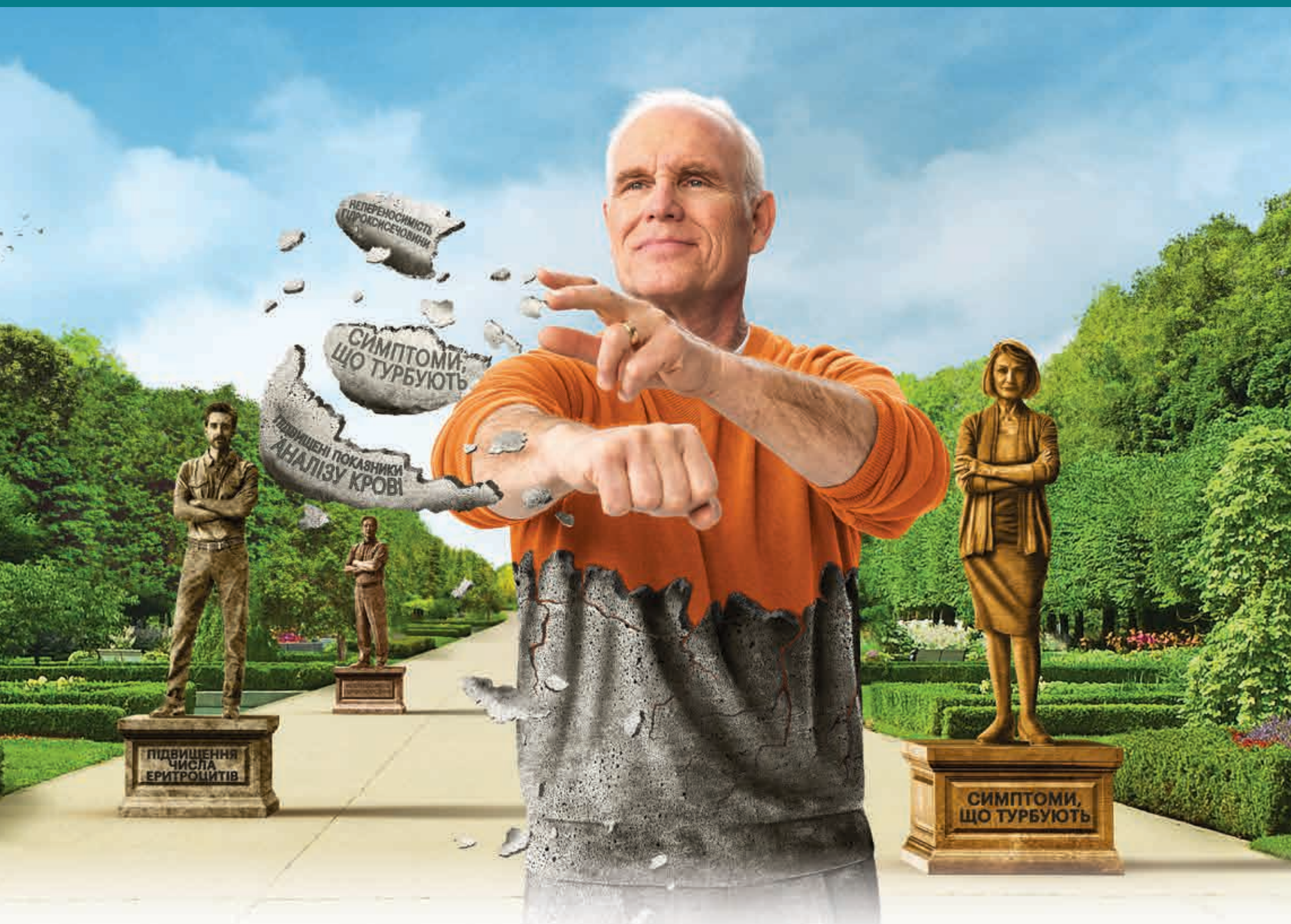
Підготувала Ірина Неміш

Більше матеріалів тут:



ДЖАКАВІ®

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



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

 **ДЖАКАВІ®**
руксолітініб

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 руксолітінібу (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 блістері, по 4 блістери в коробці з картону пакувального. 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону в коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне 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., Grieshammer 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

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), 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.

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