



Ельтромбопаг:

нові горизонти в лікуванні апластичної анемії

На сьогодні основним методом лікування апластичної анемії (АА) є імуносупресивна терапія (ІСТ), на яку відповідають приблизно дві третини пацієнтів. Однак у значній частки цих респондентів згодом розвивається рецидив, а третина хворих на АА взагалі не відповідає на ІСТ. Тривалий час медицина нічого не могла запропонувати таким пацієнтам, окрім трансплантації гемоцитарних стовбурових клітин, аж доки не з'явилися дані щодо ефективності ельтромбопагу в лікуванні АА. Саме цьому препарату присвячено наш огляд.

Сучасні підходи до лікування АА

АА є захворюванням системи крові, що характеризується гіпо-/аплазією кісткового мозку та дефіцитом гемоцитарних стовбурових клітин. Найвизнаніша – імунна гіпотеза патогенезу цієї хвороби, що підтверджується як даними експериментальних досліджень на тваринних моделях, так і клінічною ефективністю ІСТ.

Основними засобами ІСТ при АА сьогодні є кінський антимоцитарний глобулін (АТГ) і циклоспорин. Використання АТГ дає змогу досягти терапевтичної відповіді приблизно в 40–50% хворих, а додавання циклоспорину збільшує цей показник до 60–70%. Пацієнтам, які не відповідають на ІСТ, може бути проведена алогенна трансплантація гемоцитарних стовбурових клітин від HLA-сумісного родинного донора, що демонструє відмінні результати. На жаль, значна частина пацієнтів не мають відповідного донора для такої трансплантації, тоді як тяжка цитопенія завдає прямої загрози іхньому життю через ризик кровотечі та інфекцій. Лікування таких хворих десятиліттями залишалося складним викликом для медицини.

Однією з причин тривалої відсутності проривів у лікуванні тяжкої АА була зацикленість на імунній теорії патогенезу, а отже, пошуку нових препаратів для ІСТ. Для більшої імуносупресії намагалися використовувати циклофосфамід, кро-лячий АТГ, алемтузумаб, мофетилу мікофенолат, сиролімус. Виявилось, що додавання третього імуносупресивного засобу до АТГ і циклоспорину чи заміна одного з них уже істотно не підвищує ймовірності гематологічної відповіді та водночас має вищу токсичність. Отже, дійшли висновку, що ІСТ досягла своєї «стелі», тому стандартом лікування залишилася комбінація кінського АТГ і циклоспорину.

Паралельно з цим були спроби стимулювати клітинні попередники різноманітними факторами росту, зокрема еритропоетином, гранулоцитарним колоніестимулюючим фактором, фактором стовбурових клітин та інтерлейкінами, але вони також виявилися невдалими.

Ситуація змінилася на краще лише з відкриттям пле-йотропніх ефектів у агоністів receptorів тромбоцитопоєту ельтромбопагу.

Механізм дії ельтромбопагу при АА

Спочатку ельтромбопаг розроблявся з метою лікування імунної тромбоцитопенії, тобто як засіб, що стимулює продукцію тромбоцитів; він взаємодіє з трансмембраним доменом receptorів тромбоцитопоєту людини й ініціює каскад сигналів, схожих на ті, що запускаються ендогенним тромбоцитопоєтом. Спочатку вважалося, що препарат діє переважно на мегакаріоцити, чим стимулює тромбоцитопоєз. Але згодом стало відомо, що receptorі тромбоцитопоєту містяться також на гемоцитарних стовбурових клітинах, тому ельтромбопаг здатний впливати не тільки на тромбоцитопоєз, а й на всі лінії клітин крові (тромбоцити, еритроцити, лейкоцити).

Проте лише цим механізмом дії не можна пояснити ефективність ельтромбопагу при АА. За тяжкої АА часто спостерігається різке підвищення сироваткового рівня ендогенного тромбоцитопоєту, що мав би стимулювати клітинні попередники. Саме тому вчені припускають наявність в ельтромбопагу інших, не пов'язаних зі стимуляцією стовбурових клітин, механізмів дії. Серед них наслідок слід згадати імунорегуляторний вплив, а саме підвищення рівнів регуляторних В- і Т-лімфоцитів, стимуляція секреції трансформального фактора росту-β, пригнічення диференціації дендритних клітин, зменшення вивільнення γ-інтерферону та фактора некрозу пухлини. Ці ефекти препарату добре вивчені при імунній тромбоцитопенії; цілком логічним є іх існування за АА.

Доказова база ефективності ельтромбопагу в лікуванні АА Рефрактерна тяжка АА

Перш клінічне випробування ельтромбопагу при АА проведено M.J. Olnes і співавт. у 2012 р. У цьому дослідженні II фази ельтромбопагом лікували 25 дорослих пацієнтів із тяжкою АА, які не відповіли на попередню ІСТ.

До залучення в дослідження майже всі хворі потребували регулярного переливання тромбоцитарної та еритроцитарної маси. Дозу ельтромбопагу титрували зі стартової (50 мг) до максимальної (150 мг) зі збільшенням кожні 2 тижні на 25 мг, якщо кількість тромбоцитів залишалася <20×10⁹/л.

Первинною кінцевою точкою дослідження була гематологічна відповідь пацієнтів, які належно не відрегулювали на щонайменше один режим ІСТ. У 2014 р. FDA розширила показання для застосування препарату, дозволивши використовувати його як терапію першої лінії в комбінації з ІСТ для дорослих і дітей віком від 2 років із тяжкою АА.

У Європейському Союзі ельтромбопаг дозволений для лікування АА з 2015 р. (для дорослих пацієнтів із тяжкою АА за недостатньої ефективності ІСТ і неможливості проведення трансплантації кісткового мозку).

У Україні зареєстровано оригінальний препарат ельтромбопагу Револад із такими показаннями:

становила 55% (6/11, причому в 4 пацієнтів за всіма трьома клітинними лініями). Середній час відповіді після призначения лікування становив 8 тиж.

Схвалення ельтромбопагу регуляторними органами для лікування АА

У 2014 р. ельтромбопаг затверджено Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування тяжкої АА в пацієнтів, які належно не відрегулювали на щонайменше один режим ІСТ. У 2018 р. FDA розширила показання для застосування препарату, дозволивши використовувати його як терапію першої лінії в комбінації з ІСТ для дорослих і дітей віком від 2 років із тяжкою АА.

У Європейському Союзі ельтромбопаг дозволений для лікування АА з 2015 р. (для дорослих пацієнтів із тяжкою АА за недостатньої ефективності ІСТ і неможливості проведення трансплантації кісткового мозку).

В Україні зареєстровано оригінальний препарат ельтромбопагу Револад із такими показаннями:

- лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою віком від 1 року, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами);
- лікування тромбоцитопенії в дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати чи обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону;
- лікування дорослих пацієнтів із набутою АА тяжкого ступеня, які не піддавалися попередній ІСТ або складно піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемоцитарних стовбурових клітин.

Практичні аспекти застосування ельтромбопагу за АА

Ельтромбопаг – пероральний препарат, який необхідно приймати 1 р/день; його засвоєння знижується на тлі прийому іжі з високим умістом жирів або кальцію, тому ельтромбопаг варто приймати за 1 год до чи через 2 год після вживання іжі. Проміжок часу між прийомом ельтромбопагу й антицідією або харчовими добавками, які містять полівалентні катіони, має становити не менше 4 год.

Терапію ельтромбопагом слід розпочинати з дози 50 мг. Для пацієнтів азійського походження та осіб із погрішеною функцією печінки початкова доза має бути вдвічі меншою.

Для отримання гематологічної відповіді більшість пацієнтів потребують титрування дози (зазвичай до 150 мг/добу). Дозу ельтромбопагу слід підвищувати на 50 мг кожні 2 тижні, якщо не досягнуто цільового рівня тромбоцитів ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$). Пацієнтам, які приймають 25 мг, спочатку слід збільшити дозу до 50 мг, а вже згодом підвищувати її з кроком 50 мг. Дозу в 150 мг/добу не можна перевищувати.

Зниження дози до 50 мг/добу протягом 2 тижні показано в будь-який період лікування, якщо кількість тромбоцитів збільшується до $200 \times 10^9/\text{л}$ і вище. Терапію слід припинити протягом 1 тиж., якщо кількість тромбоцитів перевищує $400 \times 10^9/\text{л}$ (із подальшим відновленням лікування дозою на 50 мг нижче, коли кількість тромбоцитів знижується до $<150 \times 10^9/\text{л}$). Якщо кількість тромбоцитів залишається $>400 \times 10^9/\text{л}$ після 2 тиж лікування при найнижчих дозах, терапію ельтромбопагом необхідно припинити.

У пацієнтів, які досягли стабільної (≥ 8 тиж.) гематологічної відповіді щодо всіх трьох клітинних ліній, а також які не залежать від трансфузій, доза препарату може бути зменшена вдвічі. Якщо відповідь залишається стабільною при зменшенні дози протягом 8 тиж., лікування може бути припинено. За подальшого рецидиву терапія ельтромбопагом може бути розпочата знову в знижених дозах.

Під час терапії ельтромбопагом потрібно регулярно контролювати гематологічні показники та рівень печінкових трансаміназ. Немає потреби в корекції дози у хворих із нирковою недостатністю.

Отже, ельтромбопаг є унікальною терапевтичною опцією для пацієнтів із тяжкою АА, резистентною до ІСТ. Навіть у цієї складній категорії хворих на тлі тривалої терапії ельтромбопагом вдавалося досягти стійкої відповіді щодо всіх трьох клітинних ліній.

Підготувала Наталія Александрук

АА легкого та середнього ступенів тяжкості

як перша лінія терапії тяжкої АА

Наступним етапом вивчення ельтромбопагу за тяжкої АА як першої лінії терапії стало дослідження D.M. Townsley та співавт. (2017), у якому його поєднували з ІСТ (кінським АТГ і циклоспорином). Частота гематологічної відповіді за використання цієї стратегії досягла 94%, що стало врахувальним показником порівнянно з історичною верхньою межею 60–70% при застосуванні лише ІСТ. Окрім того, частота повної відповіді через півроку становила 58%, що в разі перевищувала відповідний показник ІСТ. Гематологічна відповідь асоціювалася з покращенням якості життя пацієнтів, зменшенням потреби в гемотрансфузіях і госпіталізаціях.

АА легкого та середнього ступенів тяжкості

W. Geng і співавт. (2018) повідомили про успішне застосування ельтромбопагу у 2 педіатричних пацієнтів із нетяжкою АА. Обидві дитини досягли гематологічної відповіді за використання цієї стратегії, якій досягла 94%, що стало врахувальним показником порівнянно з історичною верхньою межею 60–70% при застосуванні лише ІСТ. Окрім того, частота повної відповіді через півроку становила 58%, що в разі перевищувала відповідний показник ІСТ. Гематологічна відповідь асоціювалася з покращенням якості життя пацієнтів, зменшенням потреби в гемотрансфузіях і госпіталізаціях.

Згодом X. Fan і співавт. (2020) провели проспективне дослідження II фази за участю 34 пацієнтів із легкою АА, але клінічно значущою цитопенією. Частка пацієнтів раніше отримувала ІСТ, інші – ні. Ельтромбопаг застосовували в дозах від 50 до 300 мг/добу. Гематологічна реакція оцінювали через 16–20 тиж.; її було отримано щонайменше за однією клітинною лінією в 17 пацієнтів. Значне поліпшення стани спостерігaloся в пацієнта з анемією Даймонда-Блекфана. Ельтромбопаг добре переносився; у 2 із 34 хворих розвинулися цитогенетичні аномалії кісткового мозку, але без дисплазії чи збільшення рівня бластів.

Ельтромбопаг в умовах реальної клінічної практики

M. Ecsedi та співавт. (2019) провели ретроспективне опитування щодо використання ельтромбопагу за АА в умовах реальної клінічної практики в країнах Європи. Загалом було отримано дані щодо 134 пацієнтів, медiana спостереження яких від початку лікування ельтромбопагом становила 15,3 міс. Загальна частота гематологічної відповіді в цій когорті дорівнювала 62%, що відповідає отриманим у клінічних дослідженнях результатам.

A. Konishi та співавт. (2019) провели ретроспективний аналіз застосування ельтромбопагу за АА в умовах реальної клінічної практики в Японії, за результатами якого отримали дуже схожі дані: частота гематологічної відповіді

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™

• ельтромбопаг (у формі ельтромбопагу оламіну)



РЕВОЛАД™ (REVOLADE™)

* ІТП — імунна тромбоцитопенія.

Література 1. Инструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад. Протокол P1.2, вид IIIA. Qual Immune thrombocytopenia improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018 Nov 27:39-384. 3. John BPL, Steurer MJ. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. Medscape. 2018;11(3):241-246. 4. https://doi.org/10.1007/s12523-018-0428-7. 5. Wong RSM¹, Saleh MH², Kheifl A³, Salama A⁴, Portela MSG⁵, Burgess B⁶, Busbel J⁷. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec; 7, 30(23):2527-2536. 6. <http://www.revolevolade.com>

Дані інформація прерахована виключно на місці медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших подій, які відбуваються в Україні та за кордоном.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представнику заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту:

drugs_safety.ukraine@novartis.com

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

Представительство компании «Инноварис Системс Сервис АГ» в Украине. Адреса: 03033, пр. Г. Сковороды 26 А (Богдановка)