

# Від імунної тромбоцитопенічної пурпури до тяжкої апластичної анемії: еволюція клінічного застосування ельтромбопагу

**Тромбопоетин (ТПО) є найпотужнішим цитокином, який регулює мегакаріопоез і тромбопоєз. Терапія екзогенним ТПО є неефективною через формування нейтралізуючих антитіл. Ельтромбопаг – непеptидний низькомолекулярний препарат, який зв'язується з трансмембранним доменом рецептора ТПО і не має антигенних властивостей, подібних до таких екзогенного ТПО. Впровадження цього препарату в клінічну практику кардинально змінило лікування таких складних гематологічних захворювань, як імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) й апластична анемія (АА). На ІХ науково-практичній конференції «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань» (18-19 квітня, м. Київ) обговорювалися сучасні підходи до терапії ІТП та АА з використанням ельтромбопагу.**



Доповідь доктора медичних наук, професора Сергія Вікторовича Клименка (Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України, м. Київ) була присвячена вибору оптимальної терапії при ІТП.

— Імунна (ідіопатична) тромбоцитопенічна пурпура – тип тромбоцитопенічної пурпури, що відрізняється ізольованим зниженням рівня тромбоцитів ( $<100 \times 10^9/\text{л}$ ) за нормального

кiсткового мозку та за відсутності інших причин тромбоцитопенії. Клінічно ІТП проявляється характерним висипом і підвищеною схильністю до кровотеч.

Незважаючи на великий прогрес у діагностиці широкого спектра гематологічних хвороб, діагноз ІТП сьогодні, як і 100 років тому, визначають тільки шляхом виключення інших можливих причин пурпури. При цьому навіть у розвинених країнах у кожного 7-го пацієнта діагноз ІТП є помилковим. В Україні частота помилково встановленого діагнозу, імовірно, є ще вищою. За даними літератури, середня кількість тромбоцитів у пацієнтів з хибно діагностованою ІТП становить  $43 \times 10^9/\text{л}$ , натомість у хворих із правильним діагнозом вона дорівнює  $14 \times 10^9/\text{л}$ , тобто що нижчим є рівень тромбоцитів, то вищою є впевненість у наявності ІТП.

Відповідно до оновленого керівництва Американського товариства гематології (ASH, 2018), алгоритм діагностики ІТП, крім загального аналізу крові, включає визначення інфікованості вірусом імунодефіциту людини та вірусом гепатиту С. У хворих, у яких планується лікування ритуксимабом, проводять скринінг на вірус гепатиту В. Залежно від анамнезу та результатів загального аналізу крові можуть проводитись інші тести.

У Міжнародному консенсусі з імунної тромбоцитопенії (2010), крім вищенаведених аналізів, рекомендується проводити якісне визначення імуноглобулінів, пряму пробу Кумбса, тест на *Helicobacter pylori* (у дорослих), дослідження кісткового мозку (у пацієнтів віком 60 років і старше), визначення групи крові (якщо розглядається лікування анти-D імуноглобуліном). Алгоритм діагностики ІТП Університету Мак-Мастера (2014) додатково включає ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, визначення тиреотропного гормону і низки антитіл (антинуклеарних, антикардіоліпінових, антитромбоцитарних), а також інші потенційно корисні тести. Варто зазначити, що тест на антитромбоцитарні антитіла має високу специфічність (93-96%), але низьку чутливість (18-49%).

У попередніх керівництвах пацієнтам з уперше діагностованою ІТП можна було пропонувати госпіталізацію або амбулаторне лікування, а як початкове ведення – застосовувати кортикостероїди або спостереження.

Згідно з оновленими рекомендаціями ASH (2018), пацієнтам з уперше встановленим діагнозом ІТП необхідна початкова госпіталізація для більш детального обстеження. Водночас ведення хворих, які раніше отримували лікування з приводу ІТП, можна здійснювати амбулаторно. Щодо лікування відбувається зсув до більш інтенсивної тактики замість спостереження, особливо в пацієнтів з рівнем тромбоцитів  $<30 \times 10^9/\text{л}$ .

Як і раніше, 1-ю лінією терапії залишаються кортикостероїди. Преднізолон призначають у дозі 0,5 мг/кг на добу протягом декількох тижнів з поступовою відміною. Початкова відповідь на таке лікування досягається у 70-80% пацієнтів, довготривала ремісія – у 40-60%. Проте кращою альтернативою є короткотривала високодозова терапія дексаметазоном (40 мг/добу перорально 4 дні). Порівняно з преднізолоном застосування дексаметазону дозволяє швидше досягати відповіді, асоціюється з вищою частотою ремісії та рідше викликає побічні ефекти, при цьому вартість цих двох терапевтичних опцій є зрівняною.

Ритуксимаб у 1-й лінії терапії дозволяє досягати тривалих відповіді та ремісії; недоліками препарату є висока вартість та обмеження для пацієнта, пов'язані з парентеральним введенням. У дорослих пацієнтів з ІТП ритуксимаб загалом не рекомендується застосовувати в комбінації

з кортикостероїдами у 1-й лінії, проте якщо досягнення і підтримання ремісії є високопріоритетними, таке поєднання є можливим.

Збереження тромбоцитопенії протягом 3 міс від початку лікування кортикостероїдами свідчить про резистентну ІТП. Для пацієнтів з нею існують такі опції ведення: спленектомія, монотерапія ритуксимабом та агоністи рецепторів ТПО (АР-ТПО), такі як ельтромбопаг.

У разі бажання пацієнта досягти ремісії з відміною лікування можливі спленектомія або монотерапія ритуксимабом (остання дозволяє зберегти селезінку і, відповідно, уникнути негативних наслідків спленектомії у 20% пацієнтів). Якщо спленектомія не є опцією або вибором пацієнта, йому пропонують радше лікування АР-ТПО, а не ритуксимабом. Зрештою, у разі невдачі при введенні ритуксимабу залежно від потреб пацієнта можливі спленектомія або лікування АР-ТПО. Частота відповіді через 1 міс для спленектомії та ритуксимабу є приблизно однаковою, хоча тривала відповідь і ремісія частіше досягаються після спленектомії. Перевагою АР-ТПО порівняно з ритуксимабом є більш тривала відповідь, при цьому ремісія може зберегатися навіть після відміни лікування.

Перспективною стратегією лікування ІТП є комбінація АР-ТПО і дексаметазону в 1-й лінії. У пілотному дослідженні ЕРАГ вона була ефективною і безпечною, у 56% пацієнтів спостерігалася стійка відповідь без лікування протягом понад 6 міс після його відміни.

За даними дослідження I-WISH, пацієнти з ІТП часто страждають від сильної втоми, яку лікарі не визначають під час огляду. Крім того, більшість хворих відчують істотне погіршення якості життя та зниження активності, пов'язаної з повсякденною діяльністю, соціальною взаємодією та професійними обов'язками. Пацієнти також стурбовані тим, що їх стан погіршується, а працездатність знижується. Ці результати свідчать про те, що лікарі під час лікування ІТП повинні брати до уваги вплив захворювання на всі аспекти життя пацієнтів.



Кандидат медичних наук Ольга Юрївна Міщенко (Інститут гематології та трансфузіології НАМН України, м. Київ) розповіла про сучасні підходи до лікування АА.

— Апластична анемія визначається як клінічний синдром, що характеризується панцитопенією з гіпоклітинним кістковим мозком за відсутності його патологічної інфільтрації або збільшення кількості ретикуліну.

Прояви захворювання безпосередньо пов'язані з тяжкістю її етіологією цитопенії – дефіцитом всіх трьох типів клітин крові: еритроцитів (анемія), лейкоцитів (лейкопенія) і тромбоцитів (тромбоцитопенія).

Після верифікації діагнозу АА важливо визначити ступінь тяжкості захворювання, що впливає на вибір тактики лікування. Пацієнтів з нетяжкою АА можна певний час спостерігати; за виникнення інфузійної залежності, рекурентних інфекцій, геморагічного синдрому таких хворих призначають повноцінну імуносупресивну терапію (ІСТ).

У пацієнтів з тяжкою і дуже тяжкою АА можуть застосовуватися аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК; за наявності HLA-сумісного донора-родича у пацієнтів віком до 40 років) або ІСТ (відсутність донора, вік понад 40 років, коморбідність).

6-річна виживаність пацієнтів після ТГСК перевищує 85%, але протягом перших 2 років у 49% пацієнтів розвиваються тяжкі вірусні інфекції, у чверті хворих – тяжкі бактеріальні ускладнення, у 10% – остеонекроз або ендокринні порушення. Частота цих ускладнень після ТГСК зростає з кожним роком.

Імуносупресивна терапія із застосуванням кінського антитимоцитарного глобуліну (АТГ) і циклоспорину забезпечує відповідь у 40% пацієнтів через 3 міс та у 60% – через 6 міс. Рівень і швидкість відповіді, яку оцінюють через 6 міс, є вищими у пацієнтів з нетяжкою АА, повна відповідь досягається дуже рідко. Частими побічними ефектами ІСТ є розвиток інфекцій (24%), кровотеч (6%) і гепатотоксичності (5%); летальність сягає 11,8%, у половині

випадків – внаслідок бактеріального сепсису. Загальна виживаність після ІСТ (АТГ + циклоспорин) становить 90,2% через 12 міс і 86,4% через 24 міс та є вищою в пацієнтів молодшого віку ( $<40$  років).

Приблизно 30-40% пацієнтів з АА є рефрактерними до ІСТ (відсутність відповіді через 6 міс комбінованої терапії). У таких випадках необхідно встановити, чи дійсно пацієнт має набуту АА, і чи не відбулася клональна еволюція захворювання. За відсутності клональної еволюції АА призначають 2-гу лінію терапії. Пацієнтам віком до 30 років, у яких з моменту рецидиву пройшло менше 1 року, можна здійснювати трансплантацію від сумісного донора – не родича; в інших випадках використовують медикаментозну терапію.

Протягом останніх десятиліть були спроби подолати рефрактерність шляхом додавання до стандартної ІСТ третього препарату (колонієстимулювального фактора, кортикостероїдів у високих дозах) або заміни кінського АТГ агентами з вищою лімфоцитотоксичною активністю, як-от циклофосфамідом, кролячим АТГ або алемтузумабом. На жаль, усі ці спроби виявилися невдалими через недостатню ефективність або виражену токсичність.

У 2008 р. для лікування ІТП були схвалені АР-ТПО, які стимулюють продукцію тромбоцитів з мегакаріоцитів. Ці препарати забезпечують швидке відновлення рівня тромбоцитів у більшості випадків рефрактерної ІТП.

Спочатку вважалося, що ТПО діє тільки на мегакаріоцити і стимулює тромбоцитопоез. Пізніше були отримані свідчення, що ТПО також відіграє важливу роль у проліферації та підтримці стовбурових клітин. ТПО взаємодіє зі своїми рецепторами, які експресуються на гемопоетичних стовбурових клітинах, і потенціє диференціювання клітин-попередників у тромбоцити, еритроцити і лейкоцити. Отже, ТПО-міметики, такі як ельтромбопаг, можуть покращувати функцію кісткового мозку при АА.

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

У дослідженнях I/II фази у пацієнтів з рефрактерною АА застосування ельтромбопагу дозволило досягти гематологічної відповіді у 44% пацієнтів. У деяких пацієнтів із потужною гематологічною відповіддю препарат відміняли зі швидким зменшенням дози, і в більшості таких хворих рецидиву не відбувалося. Результати цих досліджень стали підставою для схвалення ельтромбопагу для застосування у монотерапії пацієнтів з тяжкою АА та недостатньою початковою відповіддю на ІСТ.

Ельтромбопаг також вивчався у комбінації з ІСТ (АТГ + циклоспорин) у 1-й лінії терапії пацієнтів, які не були кандидатами на трансплантацію кісткового мозку (через відсутність донора, вік, супутні захворювання та ін.). Частота гематологічної відповіді 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%). Оптимальним є одночасний початок лікування ельтромбопагом та ІСТ. 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.

Ельтромбопаг у вищезгаданих дослідженнях добре переносився. Частота клональної еволюції становила 15-20%, що очікувано для пацієнтів з АА. Більшість аномальних каріотипів розвивалися рано, зазвичай у перші 6 міс від початку лікування.

На сьогодні ельтромбопаг схвалений для застосування в комбінації зі стандартною ІСТ у 1-й лінії терапії при тяжкій АА, а також самостійно і в комбінації з ІСТ у 2-й лінії терапії. Унікальні імунні й неімунні властивості препарату можуть доповнювати або синергічно підсилити ІСТ, забезпечуючи більш швидке і надійне відновлення гемопоєзу.

Підготував **Олексій Терещенко**

Більше матеріалів тут:



Для пацієнтів з ІТП\* у яких захворювання рецидивує після терапії кортикостероїдами<sup>1</sup>

# Час поглянути за межі імуносупресивної терапії для досягнення стійкої відповіді<sup>2-5</sup>

Пероральна терапія один раз на день



## РЕВОЛАД™

**Важливо:** слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.<sup>1</sup> **Склад:** діюча речовина: ельтромбопаг; 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) 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 набутою 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 тромбоцитопенією пурпурою (ІТП).** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів  $\geq 50000/\text{мкл}$  необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після початку терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалось 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, 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, непритомність, 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, макульозне 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 поліаміду/алюмінієвої 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 наказом 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 MSO5, Burgess P6, Busse 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/>

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 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

