

Останні тенденції та основні аспекти діагностики й лікування гематологічних захворювань у дорослих і дітей

29-30 листопада 2019 року в м. Києві відбулася науково-практична конференція «Практичне питання діагностики та лікування гематологічних захворювань у дорослих та дітей». Захід був ініційований швейцарською фармацевтичною компанією Novartis.



З доповіддю «Практичні аспекти лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури у дорослих» виступив завідувач відділу медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук, професор **Сергій Вікторович Клименко (м. Київ)**.

— Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) — набуте захворювання, яке супроводжується аутоімунно-опосередкованим руйнуванням тромбоцитів і пригніченням їх продукції у кістковому мозку. Симптоми ІТП включають петехії, пурпуру та кровотечі зі слизових оболонок різного ступеня вираженості (D.B. Cines et al., 2005).

Клінічно обґрунтованою 1-ю лінією терапії при ІТП є призначення кортикостероїдів (КС) та внутрішньовенне введення імуноглобуліну (ВВІГ). Проте у разі відсутності ефекту від першого курсу лікування при повторному застосуванні преднізолону та подальшій спленектомії у хворих з ІТП спостерігалася більша кількість госпіталізацій (J.E. Portielje et al., 2001). Отже, існує проблема повторного використання КС, пов'язана з короткою тривалістю їх дії та частим розвитком небажаних побічних реакцій (D. Provan et al., 2010). Це спонукає до пошуку альтернативних варіантів терапії для контролю ІТП у хворих після першого прояву резистентності до КС (C. Neunert et al., 2011).

Нині при стійкій чи резистентній до лікування формам ІТП використовують кілька терапевтичних стратегій 2-ї лінії. До них належать лапароскопічна спленектомія, використання стимуляторів тромбоцитопоезу, ритуксимабу та інших лікарських засобів.

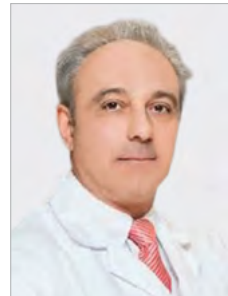
Відповідно до систематичного огляду даних 1223 пацієнтів з ІТП, ефективність лапароскопічної спленектомії становила 72% протягом 5 років після проведеного оперативного втручання (J. Mikhael et al., 2009). Проте з появою інноваційних лікарських препаратів кількість проведених спленектомій поступово зменшується.

Альтернативною терапевтичною стратегією у хворих зі стійкою чи резистентною до лікування формою ІТП є призначення стимуляторів тромбоцитопоезу. Результати застосування агоніста тромбопоетинних рецепторів ельтромбопагу були продемонстровані у численних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях (РПКД). Частота тромбоцитарної відповіді у дорослих становила 59-79% при використанні ельтромбопагу та 11-28% при застосуванні плацебо протягом більше 6 міс спостереження. Кровотечі виникали у 4-19% пацієнтів, які отримували препарат, та у 13-31% пацієнтів, котрі приймали плацебо (J.B. Bussel et al., 2007; 2009; G. Cheng et al., 2011). У дітей віком від 1 до 17 років з ІТП частота тромбоцитарної відповіді становила 40-62% при прийомі ельтромбопагу та 3-32% при використанні плацебо. Кровотечі виникали у 27-37% пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, та у 55-59% хворих, які приймали плацебо (J.D. Grainger et al., 2015; J.B. Bussel et al., 2015). При використанні ельтромбопагу у пацієнтів з ІТП необхідно бути обережним через можливий розвиток гепатотоксичності та тромботичних ускладнень. Крім того, були представлені результати досліджень REPEAT, EXTEND, RAISE, в яких вивчали різні варіанти лікування дорослих пацієнтів з ІТП у режимі інтермітентного й постійного курсу лікування. Препарат ельтромбопаг був зареєстрований у країнах ЄС та США для лікування хворих на ІТП дітей на підставі результатів досліджень РЕТІТ, РЕТІТ-2, в яких було показано, що застосування ельтромбопагу у дітей від 1 року дозволяє досягнути клінічної відповіді майже у 60% пацієнтів до 6-го тижня лікування.

Іншим ефективним препаратом у ліванні резистентної форми ІТП у дорослих і дітей є роміпlostим (A.S. Yang, 2015). У двох РПКД у дорослих частота тромбоцитарної відповіді при застосуванні роміпlostиму становила 71-92%, а при використанні плацебо — 7-51% (D.J. Kuter et al., 2008; 2010). У дітей від 1 до 17 років тромбоцитарна відповідь на введення роміпlostиму складала 71-88%, а при прийомі плацебо — 0-20% (M.D. Tarantino et al., 2016; J.D. Bussel et al., 2011). Особливо обережно препарат використовують у пацієнтів з резистентною до лікування формою ІТП та мієлодиспластичним синдромом через можливе зростання

ризиків прогресування захворювання до гострого мієлоцитарного лейкозу та тромбоемболічних ускладнень.

Використання ритуксимабу при резистентній до лікування формі ІТП не зареєстроване. Лікарський засіб не забезпечує достатньої тромбоцитарної відповіді як у дорослих, так і у дітей з ІТП (B. Godeau et al., 2008; H. Tran et al., 2014; M. Khellaf et al., 2014; W. Ghanima et al., 2015; B.U. Mueller et al., 2009). Було відзначено, що ельтромбопаг залишається єдиним агоністом тромбопоетинних рецепторів, зареєстрованим в Україні для лікування хронічної ІТП у дорослих, який забезпечує високу тромбоцитарну відповідь.



Олександрович Масчан (Москва, РФ).

Продовжив тему використання агоністів тромбопоетину у ліванні ІТП та апластичної анемії заступник генерального директора з наукової роботи, директор Інституту гематології, імунології та клітинних технологій ДБУ «Національний медичний дослідницький центр дитячої гематології, онкології та імунології ім. Дмитра Рогачова», член-кореспондент РАН, доктор медичних наук, професор **Олексій Масчан (Москва, РФ)**.

Професор нагадав провідні ланки патогенезу ІТП у дітей та перелік необхідних для встановлення діагнозу досліджень. Учений підкреслив важливість використання КС та ВВІГ для лікування вперше виявленої ІТП у дітей, а також звернув увагу на застосування агоністів тромбопоетину (ельтромбопагу та роміпlostиму) при хронічній ІТП у дітей. О.О. Масчан порушив також тему набутої апластичної анемії (АА) у дітей. Це захворювання супроводжується критичним зменшенням кількості та порушенням проліферативного потенціалу кровотворних клітин-попередників кісткового мозку. Досить часто при АА лікарі використовують імуносупресивну терапію (ІСТ), що включає комбінацію антитимоцитарного глобуліну (АТГ) або антилімфоцитарного глобуліну з циклоспорином. У рандомізованому дослідженні P. Scheinberg та співавт. (2011) у пацієнтів з тяжкою набутою АА краща гематологічна відповідь була отримана при використанні кінського АТГ, ніж тимоглобуліну (кролика) у поєднанні з циклоспорином, що забезпечило зростання рівня виживаності на 25% протягом 3 років. Дані 11-річного спостереження пацієнтів з тяжкою АА підтвердили ефективність комбінації АТГ, метилпреднізолону та циклоспоринолу. Однак ремісія у таких хворих є нестабільною, а розвиток вторинних захворювань досить поширених (N. Grickhofen et al., 2003). Сьогодні за наявності сумісного за HLA-системою донора у таких пацієнтів доцільне проведення аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Для мінімізації розвитку реакції «трансплантат проти хазяїна» важливим є правильний вибір донора, режиму кондиціонування цитостатичними препаратами та подальшої тактики ведення хворих у період відновлення.

У той же час у хворих, яким неможливо провести ТГСК, з'явилася можливість проведення терапії з використанням агоністів тромбопоетинних рецепторів. Ельтромбопаг був досліджений для лікування тяжкої АА у дорослих і дітей.



Продовжила тему лікування тяжкої АА завідувачка відділення гематології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, кандидат медичних наук **Наталія Любомирівна Глушко**. Вона розповіла про перспективні напрями лікування пацієнтів з тяжкою АА, використання ІСТ, доцільність проведення ТГСК та нагадала показання до виконання цієї процедури.

ТГСК — потенційно радикальне лікування, яке забезпечує довгострокову загальну виживаність (E.C. Guinan, 2011). Раніше проведення ТГСК обмежувалося молодими пацієнтами, але з розвитком цього методу та підтримувальної терапії вікові обмеження дещо зменшуються. Для успішного виконання трансплантації необхідно орієнтуватися на фактори позитивного прогнозу. До них належать наявність HLA-ідентичного сиблінга, вік пацієнтів (<50 років), використання кісткового мозку як джерела стовбурових клітин (N.S. Young et al., 2010;

H. Schrezenmeier et al., 2007), короткий інтервал між встановленням діагнозу та трансплантацією, дуже мала кількість нейтрофілів (A. Vascigalupo, 2014). Важливим є також оцінювання короткострокових і довгострокових ризиків після проведення ТГСК. Смертність протягом перших 12 міс після трансплантації від спорідненого сиблінга становить приблизно 20-30%, від неспоріднених донорів — до 50%, також можливий розвиток реакції «трансплантат проти хазяїна» (C.S. Leger, T.J. Nevill, 2004). Рівень смертності протягом ≥30 років після трансплантації також залишається високим.

Альтернативним варіантом лікування у пацієнтів з тяжкою АА за неможливості проведення ТГСК є використання ІСТ. АТГ у поєднанні з циклоспорином А є першою лінією терапії у таких хворих. Ця комбінація забезпечує середню 5-річну виживаність близько 75%. ІСТ призначають як 1-у лінію лікування для пацієнтів з нетяжкою АА, яким необхідне переливання крові, у хворих із тяжкою АА віком від 40 років, а також за відсутності HLA-ідентичного донора-сиблінга в осіб віком до 40 років (N.S. Young et al., 2010). У пацієнтів із рецидивами захворювання на тлі ІСТ або з рефрактерністю до лікування інколи використовують альтернативну експериментальну ІСТ (наприклад, ритуксимаб або циклофосфамід; E.C. Guinan, 2011). Проте ще є невирішені питання щодо лікування тяжкої АА. Зокрема, у таких пацієнтів тромбоцитопенія є основною причиною захворюваності та смертності (D.M. Townsley et al., 2013). У дослідженнях S.E. Jacobsen та співавт. (1996), L. Robb та співавт. (2007) наводяться дані щодо впливу тромбопоетину на гемопоетичні стовбурові клітини, що згодом сприяє збільшенню кількості попередників мієлоїдного ряду з подальшою їх диференціацією у тромбоцити, еритроцити та лейкоцити. У дослідженні D.M. Townsley (2017) використання ельтромбопагу у пацієнтів з рефрактерністю до ІСТ супроводжувалося значно вищими показниками гематологічної відповіді порівняно з такими у контрольній групі. Дослідження щодо застосування препарату у складі комплексної ІСТ тривають.

Були представлені дані останніх досліджень щодо оцінки клінічної ефективності ельтромбопагу в 2-й лінії терапії при тяжкій АА. Результати цих досліджень свідчать, що застосування ельтромбопагу дозволяє досягти трилінійної гематологічної відповіді у 24% хворих на тяжку АА (R. Desmond, 2014). У той же час дослідження останніх років показали, що найбільш ефективним є застосування ельтромбопагу в 1-й лінії терапії тяжкої АА в комбінації з ІСТ (D.M. Townsley, 2017).

Таким чином, ТГСК, ІСТ та підтримувальна терапія є стандартними варіантами лікування тяжкої АА. У пацієнтів з відсутністю відповіді на ІСТ або ТГСК можна використовувати ельтромбопаг у складі 1-ї або 2-ї лінії лікування для прямої стимуляції трилінійного гемопоезу.



Завідувачка відділення хіміотерапії онкогематологічних захворювань з блоком інтенсивної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України **Наталія Олександрівна Кубалія (м. Київ)** висвітлила особливості діагностики апластичного синдрому у дітей. За припущення наявності апластичного синдрому необхідно провести загальний аналіз периферичної крові з підрахунком формули та кількості ретикулоцитів, цитологічне, гістологічне та молекулярно-цитогенетичне дослідження кісткового мозку, а також обов'язковим є HLA-типівання сім'ї. За можливості у відповідно оснащених спеціалізованих лабораторіях виконують додаткові дослідження. До них належать проведення тесту з диєпоксиданом та його варіант з мітоміцином С, ПНГ-клонування з використанням чутливої багатоклітинної протонної цитометрії, мутаційний аналіз TERC/TERT. Основними діагностичними критеріями набутої АА є клітинність кісткового мозку не більше 30% від норми, відсутність даних щодо мієлодиспластичного синдрому та лейкозу і результати загального аналізу периферичної крові (тромбоцити 20 г/л, гранулоцити 0,5 г/л і/або ретикулоцити 20 г/л).

З доповіддю «Основи діагностики та лікування таласемії. Перевантаження залізом при таласемії» виступила **Саміра Гасанова (Національний центр таласемії, м. Баку, Азербайджан)**.

Продовження на стор. 20.

Останні тенденції та основні аспекти діагностики й лікування гематологічних захворювань у дорослих і дітей

Продовження. Початок на стор. 19.

— Таласемія — моногенне захворювання, зумовлене кількісним порушенням синтезу глобіну, в результаті чого відбувається гемоліз еритроцитів і розлад еритропоєзу. Розрізняють велику (транзфузійно залежну), проміжну (транзфузійно незалежну) та малу форми таласемії. У хворих на таласемію існує проблема перевантаження залізом. V. Ladis та співавт. (2005) повідомляли про нижчий рівень виживання при великій формі β -таласемії у разі перевантаження залізом. При перевантаженні організму залізом також виникають численні побічні ефекти: остеопороз, тромбоз, серцево-судинні ускладнення, порушення функцій печінки та серцево-судинної системи (K.M. Musallam et al., 2011; E. Angelucci et al., 2002; P.T. Teffer et al., 2000). Тому важлива роль у лікуванні таласемії належить хелаторам заліза (препаратам-хелатоутворювачам), які мають здатність підтримувати баланс цього макроелемента на безпечному рівні (E. Angelucci et al., 2000). Одним із представників хелаторів заліза є деферазирокс. У дослідженні S. Daag (2009) було підтверджено ефективне зниження рівня лабільного заліза плазми (ЛЗП) при прийомі препарату.

Таким чином, у лікуванні таласемії важлива роль належить використанню хелаторів заліза через їх здатність запобігти можливому перевантаженню організму залізом та розвитку небажаних побічних реакцій.



Про особливості діагностики хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ) та ведення пацієнтів із ним розповіла **завідувачка відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук Ірина Сергіївна Дягіль (м. Київ).**

— Хронічні мієлопроліферативні захворювання (ХМЛ, поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія, мієлофіброз) мають низку спільних ознак: гіперпродукція однієї чи кількох гілок кровотворення, гепатоспленомегалія, клональна гіперплазія кісткового мозку без проявів дисплазії. Клінічна картина ХМЛ на певному етапі має ознаки всіх типів хронічних мієлопроліферативних хвороб і гострого мієлоїдного лейкозу у фазі бластного кризу. Тому вкрай важливо проводити ретельну диференціальну діагностику мієлопроліферативних захворювань для визначення подальшої коректної терапевтичної тактики. При підозрі на ХМЛ у пацієнтів з підвищеним рівнем лейкоцитів насамперед проводять цитогенетичне дослідження для виявлення філадельфійської (Ph) хромосоми, яка присутня у 90-95% хворих на ХМЛ.

Не менш важливо коректно оцінити клінічні прояви захворювання. У більшості пацієнтів патологія має двофазний перебіг, рідше — трифазний. Близько 40% випадків характеризуються безсимптомним перебігом. Хронічна фаза ХМЛ проявляється спленомегалією, симптомами гіперметаболізму (втрата маси тіла, анорексія, в'ялість, нічна пітливість), лихоманкою, ознаками анемії (блідість шкірного покриву, тахікардія, задишка) та порушення функції тромбоцитів (синці, носові кровотечі). У деяких хворих на ХМЛ виявляють гіперлейкоцитоз, подагричний синдром.

Гемограма пацієнтів з ХМЛ характеризується лейкоцитозом (з циркулюючими незрілими клітинами), базофілією, еозинофілією, анемією, тромбоцитозом, на мієлограмі підтверджують гіперплазію кровотворної тканини.

Під час діагностики ХМЛ слід враховувати фазність патології (хронічна фаза, фази акселерації, бластного кризу). Бластний криз встановлюють у разі виявлення в кістковому мозку >30% бластів. Близько 2/3 хворих переходять у мієлоїдну бластну фазу, 1/3 — у лімфоїдну, виживаність пацієнтів становить 9 і 3 міс відповідно.

Основна мета терапії при ХМЛ — зниження лейкоїчного навантаження та ризику прогресування захворювання. Ефективність лікування оцінюють за так званими сурогатними маркерами (молекулярною відповіддю). Відсутність великої молекулярної відповіді (ВМВ) та регулярного молекулярного моніторингу корелює з гіршими показниками загальної виживаності. Важливо, щоб пацієнт якомога довше залишався у хронічній фазі.

Впровадження іматинібу дозволило знизити частоту прогресування ХМЛ до фаз акселерації та бластного кризу. Проте кращі результати забезпечують інгібітори тирозинкінази (ІТК) II покоління. Аналіз доступних досліджень показав, що при терапії іматинібом у I-й лінії до 12 міс частка пацієнтів без ВМВ досягає 88%. У дослідженні ENESTnd ВМВ через 12 міс досягло більше пацієнтів у групі

нілотинібу, ніж у групі іматинібу у всіх групах ризику за Sokal (G. Saglio et al., 2010).

Таким чином, основними постулатами ведення пацієнтів з ХМЛ є своєчасна та адекватна діагностика хвороби, швидке досягнення молекулярної відповіді (протягом 3 міс лікування) та ВМВ у перші 12 міс терапії, збереження балансу між ефективністю і безпекою лікування та клінічним перебігом хвороби. Кінцевою ж метою терапії хворих на ХМЛ є досягнення ремісії без лікування (treatment-free remission, TFS). Експерти вважають, що сьогодні є достатньо доказів щодо потенціалу нілотинібу для подальшої підтримки TFS.



Кандидат біологічних наук Ірина Віталіївна Дмитренко (ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ) зупинилася на проблемах діагностики ХМЛ з боку лабораторії.

— Для діагностики ХМЛ і моніторингу відповіді на терапію ІТК використовують такі методи: цитогенетичне дослідження (G-banding), метод флуоресцентної гібридації *in situ* (FISH), полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), ПЛР у режимі реального часу, секвенування. Діагноз ХМЛ верифікують за допомогою цитогенетичного чи молекулярно-генетичного визначення Ph-хромосоми та/або транскрипта BCR/ABL1.

В основі патогенезу ХМЛ лежить поява реципрокної транслокації між 9-ю і 22-ю хромосомами, в результаті чого утворюється химерний ген BCR/ABL1, який локалізується в 22-й хромосомі. Існує кілька типів онкобілків BCR/ABL1, які залежать від місця розриву. У 90% хворих на ХМЛ виявляють транскрипти b2a2 (e13a2) або b3a2 (e14a2).

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з вивчення лейкемії (ELN, 2009, 2013), на етапі встановлення діагнозу проводиться цитогенетичне дослідження (досліджуваний матеріал — кістковий мозок) і якісна оцінка типу транскрипта BCR/ABL (досліджувані матеріали — кістковий мозок і периферична кров).

Сучасні молекулярно-генетичні методи діагностики дозволяють оцінити відповідь організму пацієнта з ХМЛ на проведену терапію.

Результати ПЛР у режимі реального часу інтерпретують таким чином:

- більше 10% BCR/ABL — дуже високий рівень експресії гена, що свідчить про втрату часткової цитогенетичної ремісії;
- 1-10% BCR/ABL — високий рівень експресії гена; 1-2% BCR/ABL свідчить про повну цитогенетичну відповідь, а понад 2% BCR/ABL — про втрату цитогенетичної ремісії;
- 0,1-1,0% BCR/ABL — помірний рівень експресії гена, що вказує на повну цитогенетичну відповідь;
- 0,01-0,1% BCR/ABL — низький рівень експресії гена — велика молекулярна відповідь;
- менше 0,01% BCR/ABL — молекулярна відповідь MR⁴.

Проте слід зазначити, що отримання негативних результатів ПЛР у режимі реального часу не завжди свідчить про досягнення повної молекулярної ремісії (залежить від чутливості методу). Тому необхідним фактором припинення терапії ІТК у пацієнтів з ХМЛ є наявність глибокої молекулярної відповіді, яка відповідає відсутності мутантного гена BCR/ABL. При досягненні молекулярної відповіді на рівні MR⁴ і MR^{4.5} через кожні 4-6 міс для підтримки комплаєнтності проводять молекулярний моніторинг.

При оцінюванні результатів молекулярного дослідження потрібно враховувати те, що коливання рівня BCR/ABL є допустимим. Підвищення рівня BCR/ABL вище 0,1% є приводом для настороженості. При будь-якому підвищенні рівня BCR/ABL проводять повторний аналіз через 4-6 тижнів.

Досягнення ранньої молекулярної відповіді є запорукою кращого прогнозу. Так, воно асоціюється з вищою ймовірністю подальшого досягнення ВМВ та повної молекулярної відповіді, покращення показників виживаності без прогресування і загальної виживаності.

Про проблему перевантаження залізом хворих з мієлодиспластичним синдромом (МДС) розповів **доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко.**

— Характерною ознакою МДС є тяжка анемія, що потребує постійної супровідної терапії для підтримання оптимального рівня гемоглобіну, від чого залежить прогноз захворювання. У цих ситуаціях неможливо обійтися без трансфузійної терапії. З одного боку, вона допомагає зменшити прояви анемії, підвищити спроможність крові до насичення організму киснем, покращити тканинну оксигенацію та гемостаз.

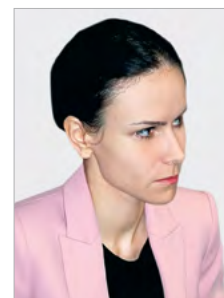
Проте тривалість життя донорських еритроцитів є значно меншою, ніж власних, що згодом призводить до надлишкового накопичення заліза в організмі. Тому пацієнтам з МДС, яким часто проводяться гемотрансфузії, необхідно періодично визначати рівень сироваткового феритину, який вважається незалежним прогностичним фактором. Надлишок заліза негативно впливає на гемопоетичне мікросередовище, що призводить до порушення гемопоєзу. Крім того, рівень оксидативного стресу співвідноситься з кількістю форм вільного заліза, що асоціюється з підвищеним ризиком прогресування захворювання в осіб з МДС.

Захворювання та стани, які супроводжуються перевантаженням організму залізом, також асоціюються з підвищеною схильністю до інфекційних хвороб.

Важливо, що перевантаження організму залізом також негативно впливає на виживаність у пацієнтів, яким планується проведення трансплантації кісткового мозку. Для оцінювання статусу навантаження організму залізом у реальному часі доцільно визначати вміст ЛЗП, оскільки рівень сироваткового феритину є неповноцінним маркером запасів заліза. У дослідженні ALLIVE було продемонстровано, що підвищений рівень ЛЗП до кондиціювання та після трансплантації був надійним маркером несприятливого прогнозу для пацієнтів, зокрема ранньої безрецидивної смертності, яка в основному була пов'язана з високим ризиком розвитку грибкових і бактеріальних ускладнень (M. Wermke et al., 2015).

Таким чином, терапія хелаторами заліза є важливим аспектом ведення хворих із МДС, так як забезпечує зниження рівня токсичних форм заліза, сприяє усуненню гемопоетичних порушень і частковому відновленню колонієутворювальної активності. Результати проспективних досліджень і досліджень у реальних умовах свідчать, що деферазирокс може індукувати еритроцитарну, тромбоцитарну і нейтрофільну відповідь у 15-20% пацієнтів.

При МДС терапія хелаторами заліза супроводжується зниженням частоти серцевих подій, цукрового діабету, печінкової недостатності, зменшення кількості інфекційних ускладнень, покращенням гемопоетичної функції, зниженням ризику лейкоїчної трансформації та кращими результатами аlogenної ТГСК. У низці досліджень продемонстровано позитивний вплив хелаторів заліза на загальну виживаність пацієнтів з МДС низького ризику. Зокрема, у великій вибірці хворих з МДС (програма Medicare) кожен наступний тиждень застосування деферазироксу був пов'язаний зі зниженням ризику смерті (A.M. Zeidan et al., 2012).



Кандидат медичних наук Ольга Юріївна Мішенюк (ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ) представила дані рандомізованих клінічних досліджень щодо лікування хворих з МДС.

— Важливим аспектом ведення пацієнтів з МДС є адекватне прогнозування результату лікування. З цією метою використовують Міжнародну систему прогностичної оцінки (The International Prognostic Scoring System, IPSS), згідно з якою виділяють 5, а не 4, як було раніше, прогностичних категорій хворих.

Для лікування пацієнтів з МДС Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США схвалило лише 3 лікарські засоби: азациитидин, децитабін і леналідомід. До інших терапевтичних підходів, які часто застосовують у таких хворих, належать аlogenна трансплантація стовбурових клітин, гемопоетичні фактори росту та супровідна терапія (хелатори заліза, протимікробні засоби).

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США, усім пацієнтам з МДС доцільно призначати супровідну терапію, у тому числі терапію хелаторами заліза для компенсації перенасичення ним організму внаслідок частих гемотрансфузій.

У подвійному сліпому РПКД TELESTO було продемонстровано безпеку та ефективність застосування деферазироксу порівняно з плацебо у лікуванні хворих з МДС. Так, медіана виживаності без подій у групі деферазироксу була збільшена на 349 днів порівняно з групою плацебо (1440 та 1091 днів відповідно), тобто прийом препарату дозволив знизити ризик виникнення несприятливих подій на 36,4%. Трирічна виживаність без подій у групі деферазироксу та плацебо склала 61,5 та 47,3% відповідно (E. Angelucci et al., 2018). Крім того, були продемонстровані новітні дані успішного застосування ельтромбопагу у хворих на МДС.

Підготували **Ірина Неміш та Ілона Цюпа**

Більше матеріалів тут:



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™ (REVOLADE™)

Важливо: перед використанням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **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. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імуною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП) віком від 1 року, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Лікування дорослих пацієнтів із набутим апластичним анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Протипоказання.** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Особливості застосування.** Застосування ельтромбопагу може спричинити порушення функції печінки і проявляти серйозний токсичний вплив на печінку, що може бути небезпечним для життя. Під час клінічних досліджень лікування ІТП із застосуванням ельтромбопагу за участю пацієнтів спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та непрямого білірубину. Ці порушення були легкими (ступінь 1-2), мали зворотний характер та не супроводжувалися клінічно значущими симптомами, які свідчили б про порушення функції печінки. Слід вимірювати рівні сироваткових АЛТ, АСТ та білірубину перед початком лікування ельтромбопагом, через кожні 2 тижні під час корекції дози та щомісячно після стабілізації дозового режиму. Пацієнтам з ІТП та ураженням печінки лікування ельтромбопагом слід починати зі зниженої дози. При призначенні пацієнтам з порушенням функції печінки необхідний ретельний моніторинг. Тромбоцитні/тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) включали як венозні, так і артеріальні події. Більшість ТЕУ були несерйозними, їх усунули до кінця дослідження. Не спостерігалось жодних специфічних зв'язків між часом початку лікування та розвитком ТЕУ. Після припинення лікування ельтромбопагом у пацієнтів з ІТП може повторно виникнути тромбоцитопенія. У разі припинення терапії ельтромбопагом лікування ІТП рекомендується відновити згідно з наявними клінічними рекомендаціями. Кількість тромбоцитів слід перевіряти щотижня протягом 4 тижнів після припинення лікування ельтромбопагом. **Діти.** Зазначені особливості застосування ельтромбопагу для лікування ІТП необхідно враховувати у разі призначення препарату дітям. **Спосіб застосування та дози.** Лікування ельтромбопагом потрібно починати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань або хронічного гепатиту С та його ускладнень. Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **Лікування пацієнтів із хронічною ІТП.** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /млл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Коригування дози базується на зміні кількості тромбоцитів. Не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось впродовж 1-2 тижнів 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 1 до 5 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 25 мг 1 раз на добу. **Моніторинг та коригування дози.** Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /млл та підтримувати його для зниження ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. Під час лікування ельтромбопагом необхідно регулярно контролювати показники печінкових ферментів і гематологічні показники та коригувати дозу ельтромбопагу. Розгорнутий аналіз крові, включаючи підрахунок кількості тромбоцитів і мазок периферичної крові, потрібно проводити щотижня до встановлення сталого рівня тромбоцитів ($\geq 50\ 000$ /млл щонайменше впродовж 4 тижнів). Після цього розгорнутий аналіз крові проводиться щомісяця. Застосовується найменша ефективна доза препарату для підтримки необхідного рівня тромбоцитів. Ельтромбопаг можна застосовувати додатково до інших лікарських засобів для лікування ІТП. Відповідно до клінічного стану слід коригувати дозу супутніх лікарських засобів для лікування ІТП з метою уникнення надмірного збільшення кількості тромбоцитів під час лікування ельтромбопагом. Перед кожним новим коригуванням дози слід зачекати щонайменше 2 тижні після попереднього коригування дози для того, щоб побачити відповідь тромбоцитів пацієнта на лікування. Стандартною кількістю лікування ельтромбопагом для збільшення або зменшення добової дози є 25 мг на добу. **Припинення лікування.** Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо рівень тромбоцитів не підвищився до достатнього для уникнення клінічно значущої кровотечі після 4 тижнів лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг 1 раз на добу. Періодично потрібно проводити клінічне обстеження пацієнта та приймати рішення про продовження лікування на індивідуальній основі. У пацієнтів з інтактною селезінкою слід оцінити можливість проведення спленектомії. Після припинення лікування можлива повторна поява тромбоцитопенії. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (перенесеними принаймні 10% пацієнтів) будь-якого ступеня в дослідженнях лікування ІТП або вірусного гепатиту С були головний біль, анемія, зниження апетиту, безсоння, кашель, нудота, діарея, алопеція, свербіж, біль у м'язах, гіпертермія, втома, гриппоподібні захворювання, астения, озноб і периферичні набряки. **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 АЛТ, АСТ та білірубину крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судороги м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорегія, перекісія. **При лікуванні ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, підвищений рівень трансаміназ, екхімоз, артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, перекісія. 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, підвищений рівень білірубину крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехії, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макульозні висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астения, периферичні набряки, озноб, незудження, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистері з поліаміду/алюмінієвої фольги/полівінілхлориду. По 4 блистери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блистери (для таблеток по 50 мг) у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Револад Р.П.** UA/11300/01/01; UA/11300/01/02., Наказ МОЗ № 914 від 29.12.2015. Зміни від 17.01.2020.

* ІТП — імуна 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, Bussell 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 невизначеному колу 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.

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 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

