

# Ельтромбопаз:

## 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 частині 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 гемопоетичних стовбурових клітин, аж доки не з'явилися дані щодо ефективності ельтромбопазу 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 гемопоетичних стовбурових клітин. Найвизначніша – 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 антиtimoцитарний 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 гемопоетичних стовбурових клітин від HLA-сумісного родинного донора, що демонструє відмінні результати. На жаль, значна частка пацієнтів не мають відповідного донора для такої трансплантації, тоді як тяжка цитопенія завдає прямої загрози їхньому життю через ризик кровотеч та інфекцій. Лікування таких хворих десятиліттями залишалося складним викликом для медицини.

Однією з причин тривалої відсутності проривів у лікуванні тяжкої АА була зацікненість на імунній теорії патогенезу, а отже, пошуку нових препаратів для ІСТ. Для більшої імуносупресії намагалися використовувати циклофосфамід, кролячий АТГ, алемтузумаб, мофетилу мікофенолат, сіроліму. 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 еритропоєтином, гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором, фактором стовбурових клітин та інтерлейкінами, але вони також виявилися невдалими.

Ситуація змінилася на краще лише з відкриттям плейотропних ефектів у агоніста рецепторів тромбопоєтину ельтромбопазу.

### Механізм дії ельтромбопазу при АА

Спочатку ельтромбопаз розроблявся з метою лікування імунної тромбоцитопенії, тобто як засіб, що стимулює продукцію тромбоцитів; він взаємодіє з трансмембранним доменом рецепторів тромбопоєтину людини й ініціює каскад сигналів, схожих на ті, що запускаються ендогенним тромбопоєтином. Спочатку вважалося, що препарат діє переважно на мегакаріоцити, чим стимулює тромбоцитопоез. Але згодом стало відомо, що рецептори тромбопоєтину містяться також на гемопоетичних стовбурових клітинах, тому ельтромбопаз здатний впливати не тільки на тромбоцитопоез, а й на всі лінії клітин крові (тромбоцити, еритроцити, лейкоцити).

Проте лише цим механізмом дії не можна пояснити ефективність ельтромбопазу при АА. За тяжкої АА часто спостерігається різке підвищення сироваткового рівня ендогенного тромбопоєтину, що мав би стимулювати клітинні попередники. Саме тому вчені припускають наявність у ельтромбопазу й інших, не пов'язаних зі стимуляцією стовбурових клітин, механізмів дії. Серед них насамперед слід згадати імунорегуляторний вплив, а саме підвищення рівнів регуляторних В- і Т-лімфоцитів, стимуляцію секреції трансформувального фактора росту- $\beta$ , пригнічення диференціації дендритних клітин, зменшення вивільнення  $\gamma$ -інтерферону та фактора некрозу пухлини. Ці ефекти препарату добре вивчені при імунній тромбоцитопенії; цілком логічним є їх існування за АА.

### Доказова база ефективності ельтромбопазу в лікуванні АА

Рефрактерна тяжка АА

Перше клінічне випробування ельтромбопазу при АА проведено М. J. Olnes і співавт. у 2012 р. У цьому дослідженні II фази ельтромбопадом лікували 25 дорослих пацієнтів із тяжкою АА, котрі не відповідали на попередню ІСТ.

До залучення в дослідження майже всі хворі потребували регулярного переливання тромбоцитарної та еритроцитарної маси. Дозу ельтромбопазу титрували зі стартової (50 мг) до максимальної (150 мг) зі збільшенням кожні 2 тиж на 25 мг, якщо кількість тромбоцитів залишалася  $<20 \times 10^9/\text{л}$ .

Первинною кінцевою точкою дослідження була гематологічна відповідь щонайменше за однією лінійною клітин крові через 12 тиж; її досягли 44% пацієнтів (11/25). Із цих 11 респондентів у 4 пацієнтів була відповідь за двома клітинними лініями; а в 1 хворого – за всіма трьома. У деяких пацієнтів із потужною гематологічною відповіддю препарат відмінно зі швидким зменшенням дози; в більшості таких хворих рецидивів не відбувалося. Щодо 7 хворих, які в перші 12 тиж не досягли гематологічної відповіді, продовжували лікування протягом ще в середньому 16 міс; 6 із них досягли гематологічної відповіді за трьома клітинними лініями. Цікаво, що 1 пацієнт припинив терапію ельтромбопадом після 9 тиж лікування через підозру на катаракту; незважаючи на це, через 12 тиж у нього було зафіксовано відповідь із боку тромбоцитів, а згодом і потрійну відповідь, яка зберігалася протягом  $>21$  міс.

Ельтромбопаз у цьому дослідженні добре переносився. У частині пацієнтів зафіксовано появу цитогенетичних аномалій у клітинах кісткового мозку, але добре відомо, що вони з'являються в приблизно 10-15% хворих на тяжку АА й без лікування.

Результати цього випробування стали підставою для схвалення ельтромбопазу з метою застосування в монотерапії пацієнтів із тяжкою АА та недостатньою відповіддю на ІСТ.

### Ельтромбопаз у комбінації з ІСТ як перша лінія терапії тяжкої АА

Наступним етапом вивчення ельтромбопазу 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 вражаючим показником порівняно зісторичною верхньою межею 60-70% при застосуванні лише ІСТ. Окрім того, частота повної відповіді через півроку становила 58%, що в рази перевищувало 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 ельтромбопазу у 2 педіатричних пацієнтів із нетяжкою АА. Обидві дитини досягли гематологічної відповіді завдяки монотерапії ельтромбопадом.

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. Ельтромбопаз застосовували в дозах від 50 до 300 мг/добу. Гематологічну реакцію оцінювали через 16-20 тиж; її було отримано щонайменше за однією клітинною лінією в 17 пацієнтів. Значне поліпшення стану спостерігалось в пацієнта з анемією Даймонда-Блекфана. Ельтромбопаз добре переносився; у 2 із 34 хворих розвинулися цитогенетичні аномалії кісткового мозку, але без дисплазії чи збільшення рівня бластів.

### Ельтромбопаз в умовах реальної клінічної практики

M. Ecsedi та співавт. (2019) провели ретроспективне опитування щодо використання ельтромбопазу за АА в умовах реальної клінічної практики в країнах Європи. Загалом було отримано дані щодо 134 пацієнтів, медіана спостереження котрих від початку лікування ельтромбопадом 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 ельтромбопазу за АА в умовах реальної клінічної практики в Японії, за результатами якого отримали дуже схожі дані: частота гематологічної відповіді

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

### Схвалення ельтромбопазу регуляторними органами для лікування АА

У 2014 р. ельтромбопаз затверджено Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування тяжкої АА в пацієнтів, які належно не відреагували на щонайменше один режим ІСТ. У 2018 р. FDA розширило 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 ельтромбопаз дозволено 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 ельтромбопазу Револад із такими показаннями:

- лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенією пурпурою віком від 1 року, котрі 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 набутотою АА тяжкого ступеня, котрі не піддавалися попередній ІСТ або складно піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

### Практичні аспекти застосування ельтромбопазу за АА

Ельтромбопаз – пероральний препарат, який необхідно приймати 1 р/день; його засвоєння знижується на тлі прийому їжі з високим вмістом жирів або кальцію, тому ельтромбопаз варто приймати за 1 год до чи через 2 год після вживання їжі. Проміжок часу між прийомом ельтромбопазу й антацидів або харчових добавок, які містять полівалентні катіони, має становити не менше 4 год.

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

Для отримання гематологічної відповіді більшість пацієнтів потребують титрування дози (звичай до 150 мг/добу). Дозу ельтромбопазу слід підвищувати на 50 мг кожні 2 тиж, 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 тиж показано в будь-який період лікування, якщо кількість тромбоцитів збільшується до  $200 \times 10^9/\text{л}$  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 знизиться 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 ельтромбопадом необхідно припинити.

У пацієнтів, які досягли стабільної ( $\geq 8$  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 зменшеній дозі протягом 8 тиж, лікування може бути припинено. За подальшого рецидиву терапія ельтромбопадом може бути розпочата знову в знижених дозах.

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

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

Підготувала *Наталія Александрук*

