

Підсумки 2021 року щодо діагностики та лікування мієлофіброзу: нові виклики та перспективи

Пандемія коронавірусної інфекції не тільки негативно вплинула на систему охорони здоров'я України, а й стала причиною нових труднощів у лікуванні пацієнтів з мієлофіброзом, пов'язаних із додатковим шкідливим впливом SARS-Cov-2 на зростання у них ризику розвитку тромбозу. Крім того, залишаються й інші невирішені питання діагностики та лікування мієлофіброзу, які були висвітлені на останньому форумі Американського товариства гематології (ASH), а також на українській науково-практичній конференції «Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2021 року».

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 (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко розповів про новини діагностики та лікування мієлофіброзу, представлені у рамках конгресу ASH у 2021 р.

— У ході заходу активно обговорювалися вивчення та профілактика ризику розвитку тромбозу у хворих на мієлофіброз при інфікуванні SARS-Cov-2, генетичні особливості мієлофіброзу, значення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) і використання нових перспективних молекул у поєднанні з інгібіторами янус-кінази (iJAK) у його лікуванні, а також контролю розвитку можливих побічних явищ (ПЯ) при застосуванні iJAK.

У пацієнтів з мієлопроліферативними неоплазіями (МПН) виділяють МПН- та COVID-19 специфічні фактори ризику розвитку тромбозу, а також відзначають спільні патогенетичні шляхи гіперкоагуляції, пов'язані з активацією ендотелію, тромбоцитів, нейтрофілів, механізмів клітинної адгезії та запалення (A. Falanga et al., 2021). Як свідчать T. Barbui та співавт. (2014), R. Marchioli та співавт. (2005), C.N. Harisson та співавт. (2005), ризик артеріальних і венозних тромбозів при МПН зростає у 3 та 10 разів відповідно порівняно з загальною популяцією. При цьому 2/3 випадків тромбозів складають артеріальні тромботичні події, найвищий ризик розвитку яких при істинній поліцитемії.

При інфікуванні SARS-Cov-2 частота розвитку венозних тромбоемболій у пацієнтів реанімаційного відділення, які перебувають у критичному стані, складає 18,7% порівняно з неінфікованими SARS-Cov-2 хворими, в яких цей показник становить 6,0% (P. Norr et al., 2020). У нещодавніх ретроспективних дослідженнях, проведених у пацієнтів з МПН та COVID-19, було встановлено, що кумулятивна частота тромбозів у них складає 8,6%, при цьому більшість тромботичних подій були зумовлені венозними тромбозами (7,4% випадків). Це свідчить про те, що розвиток тромбозів більшою мірою пов'язаний з COVID-19, ніж з наявністю МПН (T. Barbui et al., 2021).

У рамках конгресу ASH-2021 також були представлені доповіді, присвячені тромбопрофілактиці у хворих на COVID-19. Було показано, що початкова стратегія профілактичної антикоагуляції гепарином у терапевтичних дозах у пацієнтів з COVID-19 у критичному стані не зумовлює зростання виживаності порівняно з застосуванням профілактичних доз. При цьому наявність великих кровотеч спостерігалася у 3,8% осіб, які отримували терапевтичні дози, та 2,3% хворих, яким призначали профілактичні дози. Отже, у цієї групи пацієнтів доцільно призначати гепарин у профілактичних дозах. У нетяжких хворих на COVID-19 проведення профілактичної антикоагуляції гепарином у терапевтичних дозах підвищує ймовірність виживання порівняно з використанням звичайних профілактичних доз. При цьому великі кровотечі відмічалися у 1,9 та 0,9% пацієнтів, які отримували терапевтичні та профілактичні дози відповідно. Це свідчить про переваги застосування терапевтичних доз у вказаній групі пацієнтів (REMAP-CAP inv. et al., 2021). На конгресі ASH були підсумовані рекомендації міжнародних товариств щодо тромбопрофілактики при COVID-19: у хворих у критичному стані варто застосовувати профілактичні дози, а при виписуванні пацієнтів зі стаціонару не слід продовжувати антикоагулянтну терапію (L.K. Moores et al., 2020; G.D. Barnes et al., 2020; A. Cuker et al., 2021; A.C. Spyropoulos et al., 2020; M. Marietta et al., 2020).

Під час форуму ASH також було обговорено сучасні тенденції щодо особливостей проведення ТГСК при мієлофіброзі. Доповідачі зазначали про те, що сьогодні серед пацієнтів, яким проводять ТГСК, переважають особи віком понад 65 років, а також про збільшення кількості альтернативних донорів і частіше проведення ТГСК

з використанням редукованих режимів кондиціонування (M.V. Davidson et al., 2021). Крім того, у рамках конгресу велися активні дискусії щодо визначення найоптимальніших термінів проведення ТГСК. У доповіді V. Gupta та співавт. (2021) наголошувалося, що не рекомендовано проводити ТГСК під час лейкемічної трансформації. Однак при очікуваній тривалості життя пацієнтів менше ніж 5 років ТГСК варто виконувати, оскільки такі дії дозволять знизити ризик імовірної лейкемічної трансформації у цієї групи хворих. Для подальшого проведення ТГСК слід також направляти пацієнтів, у яких застосування попередніх ліній терапії (зокрема, iJAK) було неефективним, навіть за умови очікуваної тривалості життя більше ніж 5 років.

Активно обговорювалося й значення iJAK у лікуванні мієлофіброзу. Зокрема, D. Maze та співавт. (2020) відзначили, що медіана загальної виживаності (ЗВ) у пацієнтів, яким проводилася ТГСК, була довшою, ніж у хворих, які попередньо отримували iJAK. Однак перевага ЗВ при проведенні ТГСК була очевидною лише через 5 років лікування, а отже, на думку авторів, відстрочення ТГСК може бути доцільним в окремих пацієнтів, у яких відмічається клінічний ефект від отримання iJAK.

J. England та співавт. (2021) зазначали, що при виборі найбільш оптимальної тактики лікування пацієнтів з мієлофіброзом варто виокремлювати пацієнтів з урахуванням групи високого чи низького ризику. При низькому ризику та відсутності симптомів хворим рекомендоване подальше спостереження чи участь у клінічних дослідженнях, а при наявності симптомів — призначення iJAK та терапії, спрямованої на зниження ризику тромбозу, корекцію анемії, тромбоцитопенії при потребі чи участь у клінічних дослідженнях. При належності хворого до групи високого ризику та наявності донора рекомендоване обговорення з пацієнтом подальшого проведення ТГСК, а при відсутності донора — отримання терапії, як у пацієнтів групи низького ризику.

Отже, визначення групи ризику у пацієнтів з мієлофіброзом є важливим з точки зору подальшої терапії. Оцінка наявності ризику проводиться шляхом виявлення окремих мутацій: *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, проте сьогодні також розглядають включення у систему стратифікації додаткових мутацій — *TP53* та *U2AF1*. Прогностично сприятливою для пацієнтів з мієлофіброзом є наявність мутації *CALR*. Імплементация цих генетичних даних у стратифікаційні схеми є перспективною, оскільки дозволить виділити пацієнтів групи високого ризику, в яких буде відмічатися найбільша користь від проведення ТГСК.

В Україні широко проводиться визначення трьох основних драйверних мутацій при МПН, зокрема *JAK2*, *CALR* та *MPL*. Проте, згідно з даними L. Aguilte та співавт. (2021), серед усіх пацієнтів з мієлофіброзом тричі негативний варіант спостерігається у близько 6,1%. У цих пацієнтів ЗВ є гіршою, ніж у хворих з мутаціями *JAK2*, *CALR* або *MPL*. Це свідчить про потребу пошуку нових підходів з урахуванням несприятливого профілю відповіді на iJAK.

У рамках форуму ASH було обговорено застосування iJAK з молекулами нових класів, проте результати такого лікування ще не отримані. Добре вивченим лікарським засобом є iJAK руксолітиніб, який використовується при захворюваннях, пов'язаних зі спленомегалією, симптомах первинного мієлофіброзу у дорослих, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії чи есенціальної тромбоцитопенії, а також для лікування істинної поліцитемії у дорослих із резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини. Вивчення ефективності руксолітинібу (Джакаві) у пацієнтів з мієлофіброзом групи 2-го проміжного та високого ризику порівняно з плацебо проводилося у дослідженні COMFORT-1. Через 24 тижні лікування було встановлено зменшення об'єму селезінки $\geq 35\%$ у 41,9% пацієнтів, які отримували руксолітиніб, та у 0,7% учасників групи плацебо, а також покращення симптомів на 50% та більше (за шкалою загальної оцінки симптомів — Myelofibrosis Symptom Assessment Form Total Symptom Score, MF-SAF TSS) у 45,9% пацієнтів, котрі отримували



С.В. Клименко

руксолітиніб, та 5,3% хворих, які отримували плацебо. Крім того, застосування Джакаві супроводжувалося кращою виживаністю пацієнтів: у групі руксолітинібу померли 13 хворих та у групі плацебо — 24 (відносний ризик 0,50; 95% довірчий інтервал 0,25-0,98; $p=0,04$; S. Verstovsek et al., 2012).

Зіставні результати було отримано у дослідженні COMFORT-2. У ньому було показано, що через 24 тижні терапії зменшення загального об'єму селезінки $\geq 35\%$ відмічалася у 32% хворих групи руксолітинібу при відсутності ефекту від лікування у групі найкращої доступної терапії (НДТ). Крім того, через 48 тижнів спостерігалася зменшення середньої довжини селезінки на 56% у групі руксолітинібу та її зростання на 4% при отриманні НДТ (C. Harrison et al., 2012). Проте при віддаленій оцінці результатів досліджень COMFORT-1 та COMFORT-2 у групі руксолітинібу медіани ЗВ не було досягнуто порівняно з групами плацебо та НДТ, у яких медіана ЗВ складала 2,7 та 4,1 року відповідно (C. Harrison et al., 2016; S. Verstovsek et al., 2017).

При аналізі профілю безпеки було встановлено, що у 11,0 і 10,6% пацієнтів групи руксолітинібу та плацебо відповідно у дослідженні COMFORT-1, а також у 8% хворих, які отримували руксолітиніб, та 5% пацієнтів, яким призначали НДТ у дослідженні COMFORT-2, відмічалися ПЯ, що спричинили припинення лікування (S. Verstovsek et al., 2012; C. Harrison et al., 2012). Через 3 роки у дослідженні COMFORT-1 та через 5 років у COMFORT-2 19,2 та 24,7% пацієнтів групи руксолітинібу припинили терапію у зв'язку з виникненням ПЯ (S. Verstovsek et al., 2015; C. Harrison et al., 2016). При аналізі ПЯ, зумовлених прийомом руксолітинібу, особлива увага приділялася розвитку анемії. У рамках конгресу ASH було представлено дані щодо застосування нової молекули, яка у поєднанні з руксолітинібом на моделях тварин була ефективною щодо запобігання розвитку анемії під час лікування iJAK.

Безпеку й ефективність руксолітинібу у пацієнтів з мієлофіброзом (включаючи пацієнтів групи 1-го проміжного ризику) вивчали у відкритому дослідженні II фази ROBUST. Через 48 тижнів прийому препарату 50,0% пацієнтів загальної популяції (57,1% хворих групи 1-го проміжного ризику, 38,5% — 2-го проміжного ризику та 52,4% пацієнтів із високим ризиком) досягли зменшення довжини селезінки на $\geq 50\%$ та/або покращення симптомів за шкалою MF-SAF TSS $\geq 50\%$ (A.J. Mead et al., 2015).

Отже, з позиції останніх даних, представлених на конгресі ASH, одним із перспективних напрямів покращення результатів лікування мієлофіброзу та зменшення кількості можливих ПЯ є проведення подальших досліджень iJAK у поєднанні з іншими молекулами. Нові виклики у лікуванні мієлофіброзу спонукають науковців продовжувати роботу з удосконалення та розроблення нових шляхів діагностики та ефективної терапії цього захворювання.

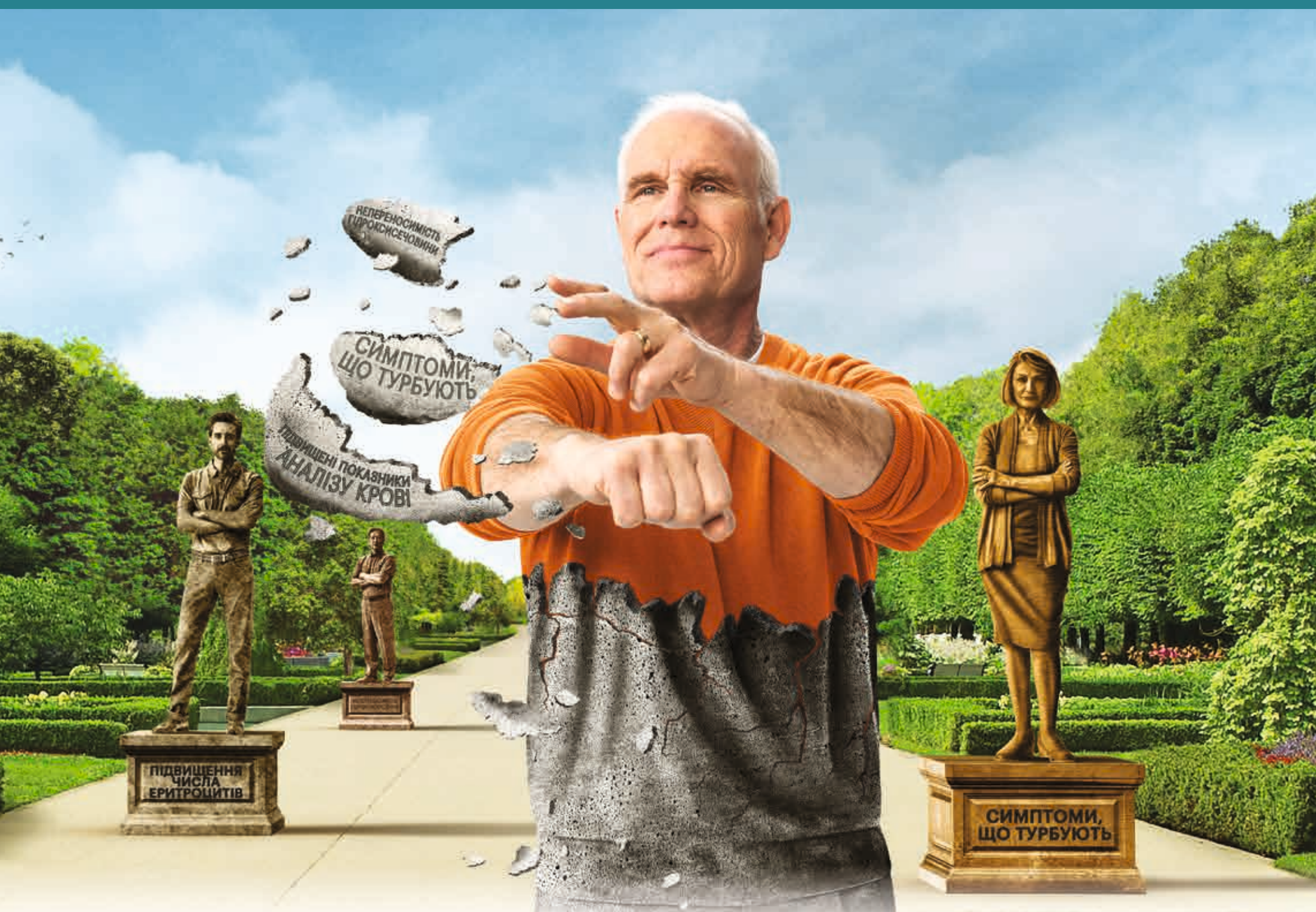
Підготувала Ірина Неміш

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®**
руксолітиніб

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 руксолітинібу (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 блистері, по 4 блистери 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 Сервісес 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.