

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА РЕВОЛЕЙД (ЭЛТРОМБОПАГ) ПРИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Ахмедова Дилафруз Мухамаджановна
Республиканский Специализированный Научно-
Практический Медицинский Центр Гематологии

Резюме

В данной статье обсуждается эффективность препарат Револейда при лечении гематологических заболеваний, апластической анемии, иммунной идиопатической тромбоцитопении, его применение и механизм действия.

Ключевые слова: Иммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), апластическая анемия, револейд.

Иммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) представляет собой заболевание, характеризующееся изолированным низким количеством тромбоцитов (<100 мкг/л) и отсутствием основных причин тромбоцитопении. Он является результатом ускоренного разрушения тромбоцитов ретикулоэндотелиальной системой в сочетании с нарушением продукции тромбоцитов и может быть классифицирован на: впервые диагностированный, персистирующий (длительностью 3-12 мес) и хронический (длительностью более 12 мес). В отличие от взрослых, ИТП у детей чаще всего протекает остро после вирусного заболевания или иммунизации, и заболевание обычно проходит в течение 6 месяцев. Однако примерно у 15-30% детей с острой ИТП заболевание переходит в хроническую форму. Ведение заболевания у пациентов с хронической ИТП основано, прежде всего, на количестве тромбоцитов и тяжести или риске кровотечения. Стойко низкий уровень тромбоцитов <30 Гр/л связан с повышенной кровоточивостью, такой как синяки, кровотечения из слизистых оболочек и внутричерепные кровоизлияния. В то время как у большинства детей с хронической ИТП наблюдаются только легкие кровотечения в виде синяков и петехий, риск тяжелых кровотечений связан с длительностью выраженной тромбоцитопении.

Хотя основной целью лечения хронической ИТП является поддержание безопасного количества тромбоцитов, что предотвращает кровотечение, важно также отметить, что низкое количество тромбоцитов оказывает пагубное влияние на качество жизни. Пациенты с хронической ИТП сообщают тревога из-за низкого количества тромбоцитов, расстройство из-за ограничения активности и усталость, ограничивающая активность. Поэтому рекомендации по лечению рекомендуют учитывать

<https://conferencea.org>

психосоциальные проблемы и образ жизни, в дополнение к симптомам кровотечения и количеству тромбоцитов, при принятии решения о лечении.

Апластическая анемия характеризуется нарушением гемопоэтической функции костного мозга. Это редкое серьезное заболевание развивается, когда костный мозг не производит достаточное количество эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов. В результате этому организму не хватает крови для того, чтобы нормально функционировать. Апластическая анемия может развиваться в любом возрасте – данное заболевание проявляется внезапно или постепенно прогрессирует со временем. Специалисты отделения гематологии и трансплантации костного мозга в Медицинском центре Шива занимаются диагностикой и разработкой программ лечения апластической анемии различной степени тяжести.

Факторы риска развития апластической анемии. В большинстве случаев точная причина возникновения заболевания остается неизвестной. Тем не менее, существует ряд факторов, которые могут провоцировать аутоиммунную атаку на костный мозг, что приводит к развитию апластической анемии.

Среди них: Химиотерапия или высокодозное облучение при онкологических заболеваниях; Контакт с токсичными химикатами; Некоторые препараты рецептурного отпуска, такие как хлорамфеникол для лечения бактериальных инфекций, а также соединения золота, используемые при ревматоидном артрите; Некоторые аутоиммунные заболевания, серьезные инфекции и болезни крови; Вирусные инфекции, такие как гепатит, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, парвовирус В19 и ВИЧ; Беременность (очень редко);

Виды апластической анемии. Апластическая анемия может носить временный характер или перейти в хроническую стадию. Кроме того степень тяжести болезни варьируется от легкой до угрожающей жизни.

Существуют три вида заболевания:

Умеренная апластическая анемия: этот вид характеризуется снижением уровней показателей крови, но не до такой степени, как в тяжелых случаях. Болезнь может протекать бессимптомно или при наличии небольшого количества проявлений. Умеренная апластическая анемия не всегда требует лечения, в некоторых случаях можно ограничиться наблюдением с регулярным выполнением анализов крови.

Тяжелая апластическая анемия: при данной форме заболевания количество нейтрофилов составляет менее 500 клеток на микролитр, ретикулоцитов – менее 20000 на микролитр, а тромбоцитов – менее 20000 на микролитр.

Очень тяжелая апластическая анемия: в случаях очень тяжелой формы болезни количество нейтрофилов составляет менее 200 клеток на микролитр, а уровни

<https://conferencea.org>

остальных показателей крови аналогичны состоянию при тяжелой апластической анемии. Этот вид болезни может представлять угрозу для жизни.

Симптомы апластической анемии

Легкая форма заболевания может протекать бессимптомно. При проявлении болезни могут наблюдаться следующие симптомы:

Повышенная утомляемость; Головокружение; Головная боль; Нерегулярный или быстрый ритм сердечных сокращений; Одышка; Бледность; Частые или длительные инфекционные заболевания; Кровоточивость ран и/или появление синяков при незначительном воздействии; Кровоточивость десен, носовые кровотечения; Сыпь; Повышение температуры тела.

Лечение хронической ИТП у детей широко варьируется, и не существует единого общепризнанного стандарта лечения; Руководящие принципы основываются на рекомендациях по лечению на результатах ограниченного числа небольших исследований, в основном с одной группой. Недавние рекомендации Американского общества гематологов и международный консенсусный отчет рекомендуют однократную дозу внутривенного иммуноглобулина или короткий курс кортикостероидов для начального фармакологического лечения ИТП у детей. В руководствах также предлагается использовать однократную дозу анти-D для лечения реуз-положительных детей без спленэктомии, которым требуется лечение. Когда ИТП становится хроническим заболеванием с постоянно низким числом тромбоцитов, лечение кортикостероидами, ВВИГ или анти-D, или другие ранее успешные методы лечения могут быть продолжены у этих пациентов. Однако ответ может быть ограниченным или преходящим, и можно ожидать, что повторное лечение этими агентами повысит риск нежелательных явлений (НЯ). У детей, которые не реагируют на начальную терапию ИТП и/или у которых есть персистирующая или хроническая ИТП, несколько небольших клинических исследований с одной группой продемонстрировали эффективность ритуксимаба в повышении количества тромбоцитов, хотя он не лицензирован для использования у детей с ИТП.

В качестве альтернативы, высокие дозы дексаметазона рекомендуются для лечения детей с персистирующей или хронической ИТП, что также основано на ограниченном количестве небольших исследований с одной группой. Руководства по лечению рекомендуют рассмотреть возможность спленэктомии в определенных ситуациях для лечения хронической ИТП у детей. Тем не менее, потенциально серьезные осложнения (например, серьезная инфекция) признаются, и поэтому предлагается отсрочка по крайней мере на 12 месяцев с момента первоначальной диагностики ИТП, в

<https://conferencea.org>

зависимости от тяжести заболевания и других соображений качества жизни. Согласно с

Согласно международным рекомендациям, от 60% до 70% детей могут иметь долгосрочный ответ тромбоцитов на пожизненный риск сепсиса. К сожалению, для некоторых педиатрических пациентов с хронической ИТП существующие методы лечения неэффективны для поддержания количества тромбоцитов в безопасном гемостатическом диапазоне или нежелательных явлений, связанных с обычно назначаемые методы лечения предотвращают их длительное использование.

Тромбопоэтин (ТПО) является основным цитокином, участвующим в регуляции мегакариопоэза и продукции тромбоцитов, и является эндогенным лигандом для ТРО-R. Элтромбопаг взаимодействует с трансмембранным доменом ТРО-R человека и инициирует сигнальные каскады, подобные, но не идентичные эндогенным, ТПО, индуцирующий пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников костного мозга.

Таблетки Revolade 12,5 мг представляют собой белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с немедленным высвобождением, с гравировкой на одной стороне с идентификационным кодом «GS MZ1» и «12,5». Новая дозировка 12,5 мг была разработана для детей в возрасте от 1 года до 18 лет с диагнозом хроническая идиопатическая тромбоцитопения пурпура. ожидания пациентов и врачей; готовое изделие способно удовлетворить соответствующие стандарты качества в рутинном производстве в промышленных масштабах. Там, где это уместно, использовались структурированные методологии, а также статистический план экспериментов. для выявления рисков и улучшения общего понимания продукта, чтобы можно было применять соответствующую стратегию контроля и управления рисками в соответствии с текущими нормативными ожиданиями, изложенными в ICH Q8 и Q9.

Элтромбопаг в свободной кислоте плохо растворим в воде и проявляет склонность к образованию как органических сольватов, так и гидратов. Это двухосновная кислота, содержащая как фенольную, так и карбоксильную группу, и поэтому она может образовывать как моно-, так и бис-соли. Скрининг солей, противоионов металлов и множества органических оснований определил, что соль бисмоноэтаноламина подходит для дальнейшей разработки.

Состав и марки вспомогательных веществ, используемые для разработки, клинической, основной стабильности и предназначенные для коммерческого использования, одинаковы. В ходе разработки было установлено, что сорта и количества вспомогательных веществ являются удовлетворительными для переработки и

<https://conferencea.org>

получения готового продукта с требуемыми КПК с использованием определенного процесса.

Растворимость элтромбопаголамина создала некоторые проблемы для разработки подходящего метода растворения. Активное вещество имеет низкую растворимость в воде, особенно в кислой среде.

Для тестирования высвобождения и стабильности был разработан метод различающего растворения. Тот же критерий приемлемости, что и для утвержденных таблеток по 25 мг, 50 мг и 75 мг, будет применяться к коммерческим таблеткам по 12,5 мг на основе результатов исследований долгосрочной стабильности.

Новая лекарственная форма разработана для детей в возрасте от 1 года до 18 лет с диагнозом хроническая идиопатическая тромбоцитопения пурпура.

Выбранный педиатрический состав представлял собой сухой порошок для пероральной суспензии, который легко восстанавливался водой. Можно использовать один или несколько пакетиков для соответствия разным диапазонам доз (до максимальной дозы 75 мг), при этом начальная доза зависит от массы тела и/или возраста ребенка, а последующие дозы зависят от реакции тромбоцитов. Состав и состав смеси как для клинического, так и для предлагаемого коммерческого состава одинаковы.

Элтромбопаг PfOS был разработан с использованием подхода к управлению рисками для качества. В соответствии с принципами, изложенными в ICH Q9, применяется управление рисками, связанными с качеством, на протяжении всего жизненного цикла продукта для стимулирования разработки продукта и постоянного улучшения. Управление рисками качества использовалось для принятия решений в отношении рецептуры готовой продукции и производственного процесса. Он использовался для направления экспериментальной деятельности на дальнейшее изучение и понимание продуктов и процессов. Он также использовался для разработки стратегии управления, которая приводит к надежному процессу производства готовой продукции.

Фармакодинамическая и фармакокинетическая оценка элтромбопага после перорального приема была завершена в рамках программы доклинических исследований в поддержку первоначального МАА для лечения ИТП и вариации МАА при тромбоцитопении, связанной с ВГС. Отчеты по этим исследованиям были представлены и рассмотрены ранее либо как часть первоначального МАА, либо как часть последующих изменений. В этой заявке не было представлено никаких новых доклинических токсикологических исследований. Исследования ювенильной токсичности, проведенные с элтромбопагом, были представлены как часть первоначального МАА.

Револейд в лечении пациентов с тяжелой апластической анемией.

Пациенты с тяжелой апластической анемией требуют определенной терапии, направленной на компенсацию недостаточности костного мозга и контроль клинических проявлений и возможных осложнений, связанных с цитопенией. В комплекс терапии апластической анемии входят трансфузионная поддержка клеточными компонентами, лечение нейтропенической лихорадки и назначение гемопоэтических факторов роста. Определенное место в терапии апластической анемии занимает ТГСК и иммуносупрессивная терапия. Оба метода являются эффективными и направлены на снижение или прекращение иммуноопосредованного истощения пула стволовых клеток костного мозга. ТГСК позволяет достичь более быстрого восстановления показателей крови, кроме того, снижается риск развития поздних клоновых гематологических заболеваний. ТГСК остается терапией выбора для молодых пациентов с апластической анемией. По данным литературы, безрецидивная выживаемость у пациентов с алло-ТГСК достигает 75-90%, а риск отторжения трансплантата составляет 4-14% с использованием режима кондиционирования с циклофосфамидом и антитимоцитарным глобулином [3-5]. В то же время эффективность ТГСК различается в зависимости от клинического центра, что связано с вариантом используемой подборки донора, так как это существенно влияет на частоту развития реакции на трансплантат, а также методов профилактики и лечения инфекционных и других осложнений.

Что касается иммуносупрессивной терапии, стандартным режимом является комбинация антитимоцитарного глобулина с циклоспорином. Клинический эффект сохраняется на протяжении 3-4 мес после прекращения лечения. На иммуносупрессивную терапию не отвечают 20-30% пациентов, еще у 10-30% в будущем может наблюдаться рецидив заболевания [6, 7].

В современных клинических рекомендациях (British Society of Hematology, 2015) как вариант возможного лечения больных с апластической анемией, резистентной к иммуносупрессивной терапии, может быть рассмотрен эльтромбопаг или алемтузумаб, а также высокие дозы циклофосфамида.

Наилучшей терапевтической опцией для больных с тяжелой апластической анемией является ТГСК, однако она ограничена наличием совместимого донора. Пациенты, не ответившие адекватно на иммуносупрессивную терапию или рецидивирующие после нее, могут ответить на 2-й курс иммуносупрессивной терапии с использованием альтернативного антитимоцитарного глобулина, проведенный через ≥ 3 мес после 1-го курса. Однако частота ответа на 2-й курс колеблется в диапазоне 30-60%, что говорит об острой потребности в эффективной альтернативе [1].

<https://conferencea.org>

Пероральный прием эльтромбопага в дозе ≤ 150 мг/сут в течение 12-16 недель приводил к гематологическому ответу по крайней мере со стороны одного из трех клеточных линий у 40% больных с тяжелой апластической анемией, не восприимчивых к предшествующей иммуносупрессивной терапии. При длительном лечении почти 50% пациентов, исходно ответивших на эльтромбопаг, достигли реакции со стороны всех 3 клеточных линий. Стабильные гематологические ответы сохранялись после того, как терапия была прекращена у пациентов, достигших надежного гематологического ответа.

В настоящее время в мире проводится ряд клинических исследований, направленных на изучение эльтромбопага при лечении больных с тяжелой апластической анемией [8]. Таким образом, эльтромбопаг является уникальной опцией лечения для пациентов с апластической анемией, резистентной к иммуносупрессивной терапии или рецидивирующей после нее. Даже у этой тяжелой категории пациентов на фоне длительной терапии эльтромбопагом удавалось достичь устойчивого ответа со стороны всех 3 клеточных линий.

Литература

1. McCormack P.L. Eltrombopag: A Review of Its Use in Patients with Severe Aplastic Anaemia. *Drugs* (2015) 75: 525-531.
2. Killick S.B. et al. *Br J Haematol.* 2016; 172(2): 187-207.
3. Myers K.C., *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(3): 279-292.
4. Champlin R.E. et al. *Blood.* 2007; 109(10): 4582-4585.
5. Kahl C. et al. *Br J Haematol.* 2005; 130(5): 747-751
6. Schrezenmeier H. et al. *Br J Haematol.* 1993; 85(2): 371-377.
7. Bacigalupo A. et al. *Blood.* 2000; 95(6): 1931-1934.
8. <https://clinicaltrials.gov>.