

Применение элтромбопага у детей и молодых взрослых с приобретенной апластической анемией

О.В. Горонкова¹, Т.Ю. Салимова¹, И.И. Калинина¹,
А.А. Масчан^{1,2}, Г.А. Новичкова^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Стандартная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) антилимфоцитарным глобулином (АТГ) и циклоsporином у пациентов с приобретенной апластической анемией (ПАА) позволяет достичь гематологического ответа у двух третей пациентов, при этом приблизительно у трети из них развивается рецидив заболевания. У трети пациентов отмечается рефрактерное к ИСТ заболевание, сохраняется тяжелая цитопения и глубокий дефицит гемопоэтических стволовых клеток. У пациентов с рефрактерным или рецидивирующим заболеванием возможно применение альтернативных иммуносупрессивных препаратов, однако их эффективность невысока. Недавние исследования продемонстрировали эффективность элтромбопага в лечении пациентов с рефрактерной апластической анемией, а также в первой линии терапии в сочетании с ИСТ. Было показано, что лечение элтромбопагом позволяет не только повысить уровень тромбоцитов, но и получить ответ со стороны других ростков кроветворения. В данном исследовании проанализировано применение элтромбопага у 15 детей и молодых взрослых с ПАА: у 11 пациентов с рефрактерным заболеванием, у одного пациента – в связи с рецидивом и у трех – в первой линии терапии в сочетании со стандартной ИСТ. Общая эффективность лечения составила 40% (6 из 15 пациентов); основным нежелательным явлением было умеренное и обратимое повышение печеночных трансаминаз – у 20% пациентов (у 3 из 15). Полный гематологический ответ был достигнут у 20% (у 3 из 15 пациентов), при этом у двух пациентов ответ сохраняется после отмены препарата. Терапия элтромбопагом эффективна у пациентов с ПАА, рефрактерной к стандартной ИСТ, и может быть альтернативой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов, не имеющих совместимых доноров. Терапия элтромбопагом в первой линии в сочетании со стандартной ИСТ в нашей небольшой группе пациентов также показала эффективность и безопасность.

Ключевые слова: приобретенная апластическая анемия, элтромбопаг, иммуносупрессивная терапия, дети.

Контактная информация:

Горонкова Ольга Владимировна, врач-гематолог, старший научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных заболеваний ННПЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 5527
E-mail: goronkova@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-17-25

The use of eltrombopag in children and young adults with acquired aplastic anemia

O.V. Goronkova¹, T.Yu. Salimova¹, I.I. Kalinina¹,
A.A. Maschan^{1,2}, G.A. Novichkova^{1,2}

¹ National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

² Department of Hematology, Oncology and radiotherapy Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

The standard immunosuppressive therapy (IST) with antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporine in treatment of acquired aplastic anemia (AA) results to hematologic response in two thirds of patients, and approximately one third of the responding patients is relapsed. One third of patients have disease that is refractory to IST, with persistent severe cytopenia and a profound deficit in hematopoietic stem cells. In patients with refractory or recurrent disease, the use of alternative immunosuppressive drugs is possible, but the efficacy of the latter does not high. Recent studies have demonstrated the efficacy of eltrombopag in refractory aplastic anemia and in the first line of therapy in combination with IST. It has been shown eltrombopag not only restored the level of platelets, but was associated with multilineage clinical responses. In this study we analyzed the use of eltrombopag in 15 children and young adults with AA: 11 patients in refractory disease, one patient in relapse and three patients in the first line of therapy in combination with IST. The overall efficacy with treatment was 40% (6/15). The main adverse event was moderate and reversible increase of hepatic transaminases (3/15, 20%). A complete hematologic response was achieved in 3/15 patients (20%), and in 2 patients the response is continued after drug withdrawal. Eltrombopag is effective in patients with refractory AA, and it may be an alternative option in patients who do not have suitable donors for hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). The first-line treatment with eltrombopag in combination with standard IST in our small group of patients also showed efficacy (60%) and safety.

Key words: acquired aplastic anemia, eltrombopag, immunosuppressive therapy, children.

Correspondence:

Olga V. Goronkova, MD. Department of hematopoiesis depressions, myeloid leukemias, rare and inherited diseases, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 5527
E-mail: goronkova@yandex.ru

Приобретенная апластическая анемия (ПАА) – редкое заболевание крови, характеризующееся панцитопенией различной выраженности, не имеющей тенденции к спонтанному восстановлению, и сниженной клеточностью костного мозга при отсутствии цитологических, цитогенетических и молекулярно-генетических признаков миелофиброза, острого лейкоза или миелодиспластического синдрома. По этиологическому принципу ПАА подразделяют на три основные группы: идиопатические (до 80%), когда причину развития апластической анемии (АА) установить не удастся; гепатит-ассоциированные (до 20%), когда имеется связь с перенесенным за 0,5–6 месяцев аутоиммунным гепатитом, и лекарственные (1–2%). По степени тяжести ПАА подразделяют на сверхтяжелую, тяжелую и нетяжелую формы в соответствии с критериями, предложенными *B. Camitta* и *соавт.* в 1997 году [1–4].

В большинстве случаев ведущий механизм развития недостаточности костного мозга – иммуноопосредованная деструкция гемопоэтических клеток и клеток-предшественников [5]. Известно, что в костном мозге у пациентов с АА выявляется увеличение числа активированных цитотоксических Т-лимфоцитов. Эффекты цитотоксических Т-лимфоцитов опосредованы, в частности, за счет Fas-лиганд-индуцированного апоптоза гемопоэтических клеток-предшественников. Результатом атаки иммунной системы является выраженное уменьшение числа гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), вследствие чего развивается панцитопения в периферической крови [6]. К обычным клиническим проявлениям тяжелой апластической анемии (ТАА) относятся анемия, требующая трансфузий эритроцитарной массы, серьезные кровотечения, требующие трансфузий тромбоцитарного концентрата в результате тромбоцитопении, а также бактериальные или грибковые инфекции, развивающиеся в результате нейтропении.

Лечение апластической анемии необходимо назначать незамедлительно после установления диагноза. Современная терапия первой линии включает два метода лечения – аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от родственного HLA-совместимого донора (сиблинга) и иммуносупрессивную терапию (ИСТ) в случае отсутствия совместимого сиблинга. Предпочтительный метод лечения, особенно у молодых пациентов, – аллогенная ТГСК от HLA-совместимого сиблинга, которая позволяет излечить пациента и достичь выживаемости, по разным данным, от 75 до 90% [7]. Однако лишь менее 30% пациентов имеют совместимого брата или сестру, и реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) существенно влияет на долгосрочное качество жизни. Раннее применение ИСТ при отсутствии возможности трансплантации приво-

дит к улучшению течения заболевания у двух третей пациентов. На сегодняшний день стандарт лечения пациентов с впервые диагностированной ПАА – назначение лошадиного антиtimoцитарного глобулина (АТГ) и циклоспорина А [8–10]. Вероятность полного или частичного восстановления кроветворения через 120 дней после проведения курса АТГ составляет, по разным данным, от 50 до 70% [11–13]. Медиана интервала до достижения гематологического ответа (без необходимости заместительных трансфузий эритроцитарной массой и тромбоцитовой) – около 90 дней, в течение этого срока пациенты нуждаются в регулярной трансфузионной терапии, а также профилактике и лечении инфекций, осложняющих тяжелую нейтропению. Общая выживаемость пациентов, которые получили ИСТ или ТГСК от родственного донора в первой линии терапии, сопоставима и составляет 70–80%, однако бессобытийная выживаемость пациентов после ИСТ существенно ниже – 30–40%. К основным событиям относится рефрактерность к первому курсу ИСТ (приблизительно у трети больных), рецидив заболевания (приблизительно у трети ответивших пациентов), а также клональные осложнения (ПНГ, МДС или ОМЛ) [14, 15].

С целью улучшения результатов ИСТ первой линии проводились различные исследования по добавлению к стандартной ИСТ других иммуносупрессивных агентов, таких как сиролимус, микофенолата мофетил, которые не показали значимого влияния на результаты ИСТ [16, 17]. Добавление к иммуносупрессивной терапии гемопоэтических цитокинов, таких как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), эритропоэтин (ЭПО), гранулоцитарно-монокитарный КСФ (ГМ-КСФ), не продемонстрировало дополнительных преимуществ в отношении гематологического ответа [18, 19]. По данным крупного рандомизированного исследования, проведенного EBMT, добавление гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ленограстима или филграстима) ежедневно в дозе 5–10 мкг/кг массы тела в сутки может сократить длительность «критической» нейтропении и снизить риск инфекционных осложнений, без влияния на сроки восстановления числа тромбоцитов и повышение уровня гемоглобина [20].

В настоящее время сохраняется потребность в новых препаратах, которые могли бы улучшить результаты терапии ПАА. В последние годы внимание исследователей привлекли агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТПО), а именно препарат элтромбопаг (Револейд®, ГлаксоСмитКляйн, Великобритания), который прошел клинические испытания и успешно применяется в лечении взрослых пациентов и детей с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) для повышения количества тромбоцитов. Другие гемопоэтические факторы роста (Г-КСФ, ЭПО) действуют только на

более детерминированные миелоидные или эритроидные клетки-предшественники, отсутствующие при ПАА, так как при этом заболевании нарушение процесса кроветворения формируется на ранних стадиях образования ГКС [21]. ТПО регулирует главным образом продукцию тромбоцитов, связываясь с рецептором с-MPL на мегакариоцитах, и приводит к созреванию и отшнуровке тромбоцитов. Гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники также экспрессируют на своей поверхности с-MPL; эксперименты по культивированию клеток у мышей показали, что добавление ТПО в культуру ГСК и клеток-предшественников гемопоэза приводило к их пролиферации [22]. Это позволило предположить, что применение агонистов рецепторов ТПО может быть эффективно при синдромах недостаточности костного мозга. У человека мутации в гене с-MPL приводят к развитию врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопении, которая изначально выявляется у детей как изолированная тромбоцитопения и прогрессирующая панцитопения, вызванная уменьшением числа ГКС в костном мозге [23]. Таким образом, несмотря на высокий уровень эндогенного тромбопоэтина при ТАА, клиническую активность агонистов ТПО, а именно элтромбопага, стали изучать при приобретенной апластической анемии.

Элтромбопаг (Револейд®) – активный при приеме внутрь агонист рецептора тромбопоэтина, который получил одобрение и активно применяется во многих странах для лечения иммунной тромбоцитопении, а также одобрен в США, странах ЕС и России для лечения взрослых пациентов с тяжелой апластической анемией, имеющих неудовлетворительный ответ на стандартную иммуносупрессивную терапию. Элтромбопаг представляет собой синтетический агонист рецептора небелковой структуры, который селективно связывается с трансмембранного и юкстамембранного домена с-MPL-рецептора тромбопоэтина на участках, отличных от мест связывания эндогенного тромбопоэтина. Следовательно, элтромбопаг не конкурирует за участки связывания с нативной молекулой, обеспечивая дополнительные эффекты. Он стимулирует гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники в костном мозге, что может приводить к увеличению не только количества тромбоцитов, но и количества эритроцитов и нейтрофилов, то есть восстановлению гемопоэза у пациентов с аплазией костного мозга [24].

Терапия второй линии при рефрактерном течении или рецидиве заболевания включает повторный курс АТГ от того же или другого вида животного (лошадиный/кроличий АТГ), алемтузумаб, реже циклофосфамид, даназол и другие иммуносупрессивные агенты, однако эффективность этих вариантов альтернативной терапии без ТГСК не превышает 30–50%,

заболевание зачастую приобретает персистирующий характер [25–27]. Тактика ведения таких пациентов представляет сложную проблему. По результатам нерандомизированного проспективного исследования эффективности и безопасности элтромбопага Американской группы Национального института здоровья США (NIH), проведенного у взрослых пациентов с тяжелой апластической анемией, рефрактерной к стандартной ИСТ, лечение пероральным элтромбопагом в дозах ≤ 150 мг один раз в день в течение 12–16 недель приводило к достижению гематологического ответа со стороны одной, двух или трех клеточных линий у 40% пациентов [28]. Трехлинейный ответ был достигнут примерно у половины ответивших пациентов (20%); у пациентов с устойчивым ответом стабильные гематологические показатели сохранялись после прекращения лечения элтромбопагом. В целом пациенты хорошо переносили элтромбопаг; в качестве основного дозозимитирующего токсического проявления у 10% из них отмечали повышение уровня печеночных трансаминаз, полностью обратимое при прекращении приема элтромбопага [29]. Это исследование показало, что у пациентов с АА стимулятор рецептора тромбопоэтина элтромбопаг – это потенциально эффективный препарат не только для ускорения восстановления числа тромбоцитов до клинически безопасных значений, но и для повышения вероятности достижения полной и частичной трехлинейной гематологической ремиссии.

Обсуждаемым в экспертной среде риском применения стимуляторов гемопоэза является развитие вторичных клональных гемопатий – миелодиспластических синдромов и острых миелоидных лейкозов. Этот риск у реципиентов комбинированной иммуносупрессивной терапии без ростовых факторов оценивается в 10–15% при сроках наблюдения до 10 лет [30]. Взаимосвязь клональной эволюции и приема элтромбопага у пациентов с ПАА до конца не изучена. В клиническом исследовании NIH применения элтромбопага при рефрактерной ПАА у 18% пациентов были выявлены новые цитогенетические аномалии в среднем через 6 месяцев (от 3 до 30 месяцев) от начала лечения. По оценочным данным, большинство из этих пациентов не достигли ответа на лечение. Наиболее часто наблюдались изменения 7 хромосомы (моносомия, делеция), а также трисомия 8, 21 и делеция 13q. Все пациенты, у которых была выявлена клональная прогрессия, досрочно прекратили прием элтромбопага. Лишь у одного пациента с моносомией 7 произошла трансформация в миелоидный лейкоз, остальным пациентам с нарушениями по 7 хромосоме была проведена успешная аллогенная трансплантация стволовых клеток. В одном случае аномальные клоны появлялись транзиторно и исчезали после прекращения лечения. Ни у одного

пациента с гематологическим ответом при морфологическом и стандартном цитогенетическом анализе костного мозга каждые 6 месяцев не было признаков клональной эволюции с изменением 7 хромосомы, и лишь у двух пациентов, достигших ответа на терапию элтромбопагом, через 9 и 13 месяцев была выявлена делеция 13q, которая расценивается как прогностически благоприятная цитогенетическая аномалия у пациентов с МДС, возникшим на фоне ТАА [31]. У одного из этих пациентов ответ сохранялся и после отмены препарата. Гипотеза клональной эволюции состояла в том, что стимуляция фактором роста вызвала дестабилизацию генома посредством стимуляции пролиферации ГСК, что приводило к ускорению истощения теломер и последующему появлению клонального гемопоэза [32]. Следует отметить, что рефрактерность к терапии – это отдельный фактор риска прогрессирования, хотя истинная частота клональной эволюции в этой группе остается неизвестной. Стойкий гематологический ответ на проведение ИСТ ассоциируется с лучшими результатами долгосрочной выживаемости и снижением риска клональной эволюции [33]. Таким образом, наряду с предотвращением развития краткосрочных осложнений ТАА, а именно инфекционных осложнений и кровотечений, добавление элтромбопага к ИСТ также могло бы служить методом профилактики клональных осложнений.

Успех применения элтромбопага у пациентов с рефрактерной ТАА побудил ряд дальнейших исследований элтромбопага при апластической анемии, в том числе в первой линии в сочетании с ИСТ. Американская группа NIH в 2012 году инициировала проведение нерандомизированного проспективного исследования по применению элтромбопага в первой линии терапии у взрослых пациентов с ТАА в качестве дополнения к лошадиному АТГ и циклоспорино, которое продолжается до настоящего времени [34]. Пациентов, вошедших в исследование, разделили на три когорты: в 1-й когорте пациенты получали элтромбопаг с 14-го дня АТГ, лечение продолжалось до 6 месяцев; во 2-й когорте лечение элтромбопагом начинали с 14-го дня АТГ и продолжали до 3 месяцев; в 3-й когорте пациенты получали элтромбопаг с 1-го дня АТГ до 6 месяцев. Первичной конечной точкой этого исследования была частота достижения гематологического ответа через 3 и 6 месяцев от начала лечения АТГ. Промежуточные результаты этого исследования свидетельствовали о том, что добавление элтромбопага к стандартной ИСТ в первой линии улучшает гематологический ответ на 20% в сравнении с историческим контролем – стандартной ИСТ (с 65 до 84% через 6 месяцев терапии) [35]. Кроме того, была отмечена более высокая частота общего гематологического ответа в 3-й когорте – с более

ранним (с 1-го дня ИСТ) началом лечения элтромбопагом (в 3-й когорте – 95%, а в 1-й и 2-й когортах – 84%); при этом частота полного гематологического ответа в 3-й когорте составила 60%.

Применение элтромбопага в первой линии терапии ПАА активно изучают в клинических исследованиях по всему миру как в сочетании с АТГ и/или циклоспорином, так и в качестве монотерапии при нетяжелой АА. В нашем центре элтромбопаг применяют у детей и молодых взрослых с ПАА, рефрактерной к первому или второму курсу АТГ, есть небольшой опыт применения этого препарата в первой линии терапии.

Опыт применения элтромбопага у детей и молодых взрослых с приобретенной апластической анемией в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

В нашем центре проведен анализ применения элтромбопага у 15 пациентов с ПАА (табл.). У 11 из этих пациентов была констатирована рефрактерность к 1–2 курсу комбинированной ИСТ антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А с Г-КСФ или без него; один пациент получал элтромбопаг в сочетании с циклоспорином по поводу рецидива ПАА; три пациентки получали элтромбопаг в первой линии терапии в сочетании с комбинированной ИСТ антитимоцитарным глобулином, циклоспорином А и Г-КСФ (рис. 1). У 10 из этих пациентов был установлен диагноз «идиопатическая АА», у пяти – «гепатит-ассоциированная АА». По степени тяжести АА у девяти пациентов диагностирована сверхтяжелая форма, у четырех – тяжелая форма и у двух – нетяжелая ее форма. Рефрактерность определялась при отсутствии гематологического ответа в течение 90–120 дней от начала курса АТГ и циклоспорином А. Соотношение по полу составляло 1,1:1 (8 мальчиков и 7 девочек). Медиана возраста пациентов на момент назначения элтромбопага – 14,8 года (от 7,3 до 23 лет). Статус АА у 11 рефрактерных к ИСТ пациентов на момент начала применения элтромбопага распределялся следующим образом: пять пациентов получили элтромбопаг в связи с рефрактерностью к одному курсу АТГ (трое из них – через 10–14 дней от начала второго курса АТГ); четыре пациента – в связи с рефрактерностью к двум курсам АТГ и еще два пациента – в связи с достижением лишь минимального ответа на первый курс АТГ. Сопутствующую терапию циклоспорином А получали 14 из 15 пациентов, и 13 из 15 пациентов получали Г-КСФ. Циклоспорин не получал один пациент с минимальным ответом на первый курс АТГ в связи с отменой препарата по причине нефротоксичности и необходимости проведения противогрибковой терапии по поводу генерализованной грибковой инфекции. Г-КСФ не получали две пациентки с нетяжелой ПАА. Прочие сопутствующие

Таблица

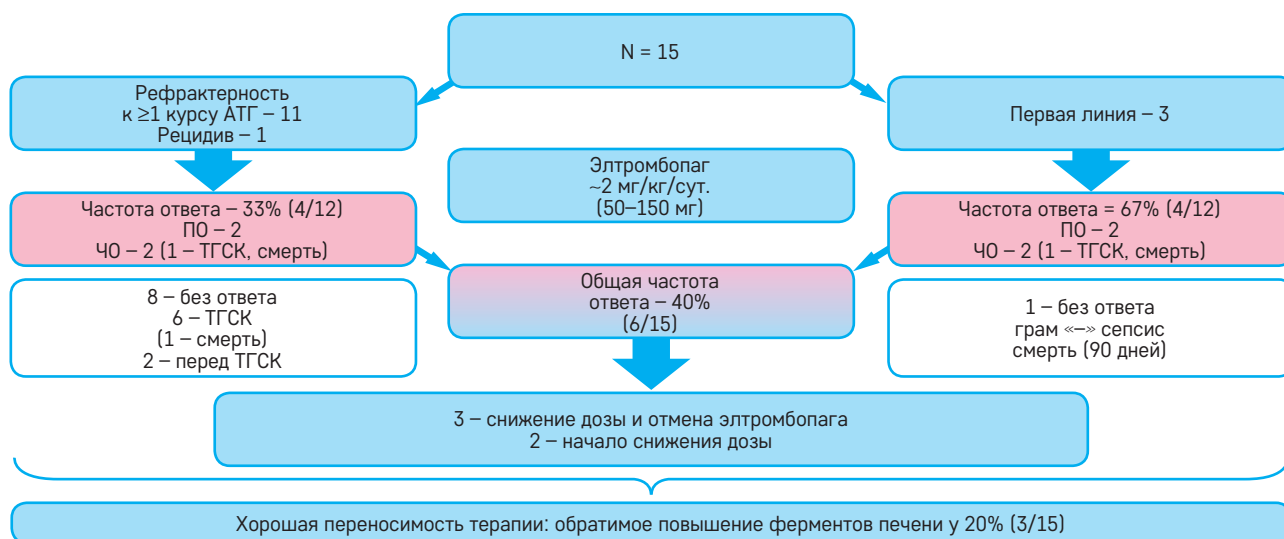
Применение элтромбопага у детей и молодых взрослых с ПАА (собственный опыт, 2012–2017 гг.)

№	Пол/возраст (годы)	Диагноз/интервал ИСТ – элтромбопаг	Предшествующая ИСТ	Ответ на ИСТ	Доза/длит. терапии элтр.	Ответ/время до ответа (дни)	Токсичность	Исход/длительность наблюдения
1	М/14	СТААи 0,5 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	150 мг 7,7 мес	Нет	Нет	Жив/ТГСК гапло + 19,5 мес
2	М/14	СТААи 8,3 мес	АТГ + ЦсА	Нет	50–150 мг 3,5 мес	Нет	Нет	Жив/ТГСК нерод. + 12,5 мес
3	М/16	ТААг 5,1 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	50–150 мг 3,3 мес	Нет	Нет	Жив/ТГСК нерод. + 15 мес
4	М/8	ТААг 3 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	50–100 мг 3,3 мес	Нет	Нет	Жив/ТГСК нерод. + 7,6 мес
5	М/18	СТААи 3,5 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	150 мг 3 мес	Нет	Нет	Жив/ТГСК нерод. + 15 мес
6	Ж/12	СТААг 0,6 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	100–150 мг 3,3 мес	Нет	Нет	Умерла/ТГСК гапло
7	Ж/7	СТААг 0,5 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	50–100 мг 11 мес	Да 156	Нет	Жива/ПО + 2,5 мес
8	Ж/11	СТААи 3 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	100–150 мг 6 мес	Да 64	Нет	Жива/ПО + 2,5 мес
9	М/12	ТААи 2,5 мес	АТГ + ЦсА	Нет	50–75 мг 10 мес	Нет	Печеночная	Жив/НО план. ТГСК
10	Ж/15	НТААи 4,2 мес	АТГ + ЦсА	Мин	50–150 мг 2,1 мес	Нет	Нет	Жива/НО
11	М/23	СТААи 4 мес	АТГ + ЦсА	Мин + генер. асперг.	50–150 мг 3 мес	Да 42	Печеночная	Жив / ЧО + 1,1 года
12	М/20	ТААи рецидив 9 мес / ПО 2 АТГ	ЦсА + ЭЛТ	ЧО	100–150 мг 12 мес	Да 52	Печеночная	Умер/ТГСК нерод./отторжение / ТГСК гапло
13	Ж/18	СТААи 55 дней	лАТГ + ЦсА	Первая линия	50–150 мг 7 мес	Да 98	Нет	Жива/ЧО 9 мес
14	Ж/17	НТАА 4 дня	лАТГ + ЦсА	Первая линия	150 мг 91 день	Да 38	Нет	Жива/ПО 3,5 мес
15	Ж/17	СТААи 57 дней	лАТГ + ЦсА	Первая линия	150 мг 64 дня	Нет	Нет	Умерла 90-й день от лАТГ

Сокращения: ИСТ – иммуносупрессивная терапия; М – мужской пол; Ж – женский пол; СТАА – сверхтяжелая апластическая анемия; ТАА – тяжелая апластическая анемия; НТАА – нетяжелая апластическая анемия; лАТГ – лошадиный антииммуноцитарный глобулин; ЦсА – циклоспорин А; ЭЛТ – элтромбопаг; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; НО – нет ответа; гапло – гаплоидентичный донор; нерод. – неродственный донор.

Рисунок 1

Анализ применения элтромбопага у пациентов с ПАА (собственный опыт, 2012–2017 гг.).



Примечание: АТГ – антилимфоцитарный глобулин; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

препараты: позаконазол принимали 10 пациентов, вориконазол – 2, флуконазол – 1, дефазерокс – 2, гормональные контрацептивы – 4 пациента.

Результаты оценки токсичности. У 3 (20%) из 15 пациентов были отмечены токсические проявления в виде повышения уровня печеночных трансаминаз ≥ 3 ВГН при приеме максимальной дозы (150 мг/сут), их расценивали как связанные с приемом элтромбопага. Эти пациенты получали следующие сопутствующие препараты: пациент № 9 – позаконазол, дефазерокс, Г-КСФ и циклоsporин А; пациент № 11 – вориконазол и Г-КСФ; пациент № 12 – циклоsporин А. Эти проявления были обратимы и полностью разрешились после перерыва в приеме элтромбопага в течение 5–7 дней. В дальнейшем все три пациента продолжили прием препарата и достигли парциального гематологического ответа (пациенты № 11 и № 12) и минимального тромбоцитарного ответа (пациент № 9). Следует отметить, что при применении элтромбопага в первой линии (пациентки № 13–15) признаков печеночной токсичности не наблюдалось, несмотря на сопутствующую терапию потенциально гепатотоксичными препаратами (позаконазол, дефазерокс, гормональные контрацептивы).

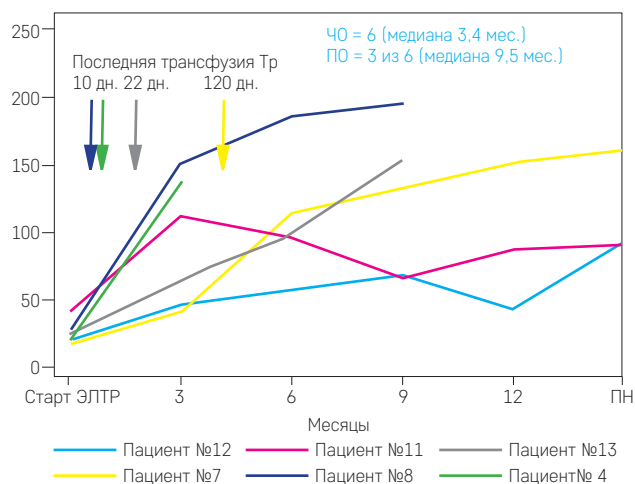
Результаты оценки эффективности. В целом у 6 (40%) из 15 пациентов был достигнут трехлинейный парциальный/полный гематологический ответ. Из этих шести пациентов двое получали элтромбопэг в связи с рефрактерностью к двум курсам ИСТ (пациенты № 7 и № 8); один – в связи с минимальным ответом на первый курс ИСТ и генерализованной грибковой инфекцией (пациент № 11); один пациент с идиопатической тяжелой АА получал элтромбопэг и циклоsporин А по поводу рецидива ТАА (пациент № 12). Две пациентки (№ 13 и № 14) в возрасте 17–18 лет получали элтромбопэг в сочетании с комбиниро-

ванной ИСТ в первой линии терапии. Частота ответа в группе пациентов с рефрактерным/рецидивирующим заболеванием составила 33% (у 4 из 12 пациентов), а в первой линии терапии – 67% (у 2 из 3 пациентов). Медиана времени до достижения парциального ответа на лечение в группе всех пациентов – 63 дня (от 42 до 156 дней). Доза, на которой был достигнут трехлинейный ГО, – 100–150 мг (2 мг/кг) в сутки. Пациент № 11, 20 лет, с рецидивом АА, достигший парциального гематологического ответа, в дальнейшем получил ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора и умер в результате отторжения трансплантата и неудачи повторной ТГСК от гаплоидентичного донора. У двух пациентов (№ 12 и № 14) с частичным гематологическим ответом элтромбопэг был успешно отменен, ответ сохранялся в течение соответственно 1 года и 1 месяца наблюдения. Еще у двух пациенток (№ 7 и № 8) с рефрактерной к двум курсам АТГ СТАА через 64 и 156 дней соответственно был достигнут частичный гематологический ответ, а через 5,4 и 12,1 месяца – полный гематологический ответ, снижение дозы элтромбопага начато при сохранении стабильных показателей гемограммы. Динамика уровня тромбоцитов и гранулоцитов у шести пациентов с гематологическим ответом представлена на рисунках 2, 3.

У пациента № 9 через 60 дней от начала приема элтромбопага был отмечен минимальный ответ со стороны тромбоцитарного роста в виде увеличения уровня тромбоцитов более 10 тыс./мкл, уменьшения геморрагического синдрома и трансфузионной зависимости. Этот пациент продолжает терапию элтромбопагом в дозе 50 мг/сут (1 мг/кг) в связи с непереносимостью более высоких доз из-за печеночной токсичности. В ближайшее время ему планируется проведение ТГСК от альтернативного донора.

Рисунок 2

Динамика числа тромбоцитов на фоне лечения элтромбопагом у пациентов с гематологическим ответом (n=6)



Примечание: ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; Тр – тромбоциты; ЭЛТПР – элтромбопаг; дн. – дни; мес. – месяцы; ПН – последующее наблюдение.

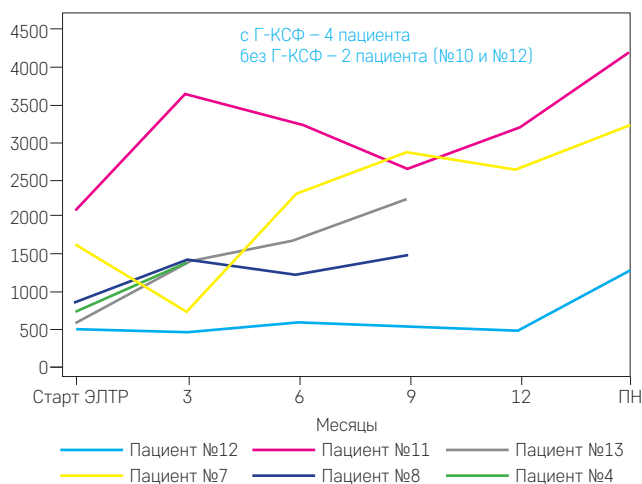
У 9 (60%) из 15 пациентов гематологический ответ достигнут не был. Медиана лечения элтромбопагом у неответивших пациентов составила 102 дня (от 63 до 231 дня). Шесть пациентов в дальнейшем получили ТГСК от альтернативных доноров и находятся на разных сроках после ТГСК с удовлетворительной функцией костного мозга. Еще один пациент остается зависимым от трансфузий и ожидает ТГСК от альтернативного донора. В этой группе две пациентки со сверхтяжелой идиопатической ПАА умерли от граммотрицательного сепсиса: пациентка № 15 получала элтромбопаг в первой линии в сочетании с комбинированной ИСТ, гематологический ответ не был достигнут, умерла через 2 месяца от начала терапии элтромбопагом; пациентка № 6 получала элтромбопаг в связи с рефрактерностью к двум курсам АТГ, умерла в результате инфекционных осложнений после ТГСК (см. табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наш опыт применения элтромбопага у 15 пациентов с ПАА свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности применения этого препарата у детей и молодых взрослых, что соответствует данным, полученным в других клинических исследованиях, проведенных у взрослых пациентов с ИТП и рефрактерной апластической анемией. Данные по эффективности (достижение трехлинейного ГО у 40% пациентов) также соответствуют данным проведенных клинических исследований [18, 19], однако их интерпретация затруднена из-за небольшого размера выборки, неоднородности группы и невозможности объяснения достижения ГО исключительно действием элтромбопага у рефрактерных пациентов с учетом того факта, что четыре пациента из этой

Рисунок 3

Динамика числа гранулоцитов на фоне лечения элтромбопагом у пациентов с гематологическим ответом (n=6)



Примечание: Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЭЛТПР – элтромбопаг; мес. – месяцы; ПН – последующее наблюдение.

группы получили элтромбопаг до 90–120-го дня от начала последнего курса АТГ; медиана интервала от последнего курса АТГ до начала терапии элтромбопагом – 3 месяца (от 0,5 до 8,3 месяца).

Тем не менее терапия элтромбопагом у 6 из 15 пациентов оказалась эффективной: у пациента № 11 с минимальным ответом на первый курс ИСТ и генерализованной грибковой инфекцией был достигнут стойкий парциальный ответ и контроль грибковой инфекции; у двух пациенток (№ 7 и № 8) с ПАА, рефрактерной к двум курсам ИСТ, достигнут полный гематологический ответ, что позволило избежать ТГСК от неродственного/гаплоидентичного донора; у пациента № 12 с рецидивом ПАА достигнут парциальный ответ, это помогло дождаться ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора; в двух случаях, у пациенток № 13 и № 14 в возрасте 17 и 18 лет, применение элтромбопага в первой линии в комбинации с ИСТ ускорило достижение соответственно парциального и полного ответов, что позволило выписать их из Центра под наблюдение взрослого гематолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате оценки применения элтромбопага у наших пациентов с рефрактерной ПАА остается ряд неясных вопросов. Во-первых, обусловлено ли достижение гематологического ответа непосредственно ответом на элтромбопаг, или это было результатом комбинированного воздействия ИСТ и элтромбопага? Во-вторых, может ли терапия элтромбопагом у пациентов, рефрактерных к двум и более курсам ИСТ, быть альтернативой ТГСК от неродственного/гаплоидентичного донора?

По нашим данным, имеются интересные наблюдения в отношении сроков ТГСК от альтернативных

доноров и длительности терапии элтромбопагом. В соответствии с протоколом Аплазия-2008, принятым в нашем Центре для лечения пациентов с ПАА, при неудовлетворительном ответе на первый курс ИСТ через 90–120 дней пациентам проводят второй курс и параллельно начинается поиск неродственного HLA-совместимого донора в международном регистре. Из 11 пациентов с неудовлетворительным ответом на первый курс ИСТ у 10 пациентов с тяжелой и сверхтяжелой ПАА был инициирован поиск неродственного HLA-совместимого донора (одной пациентке с нетяжелой ПАА проведение ТГСК не планировали, была продолжена терапия циклоспином А и элтромбопагом). Для 6 из 10 пациентов альтернативный донор был найден, эти пациенты получили второй курс ИСТ и терапию элтромбопагом, не ответили на проводимую терапию через 3–7,7 месяца (медиана 3,3 месяца) и получили ТГСК от альтернативного донора (4 – от неродственного донора, 2 – от гаплоидентичного донора). У 4 пациентов неродственный совместимый донор в международном регистре найден не был, родители этих пациентов имели противопоказания к донорству, этим детям продолжали терапию элтромбопагом в течение более длительного времени (медиана – 6 месяцев, диапазон 3–11 месяцев); у троих из них был достигнут трехлинейный гематологический ответ на элтромбопаг, у одного – тромбоцитарный ответ. Отметим, что у двух пациентов с трехлинейным ответом впоследствии был достигнут полный гематологический

ответ, который сохраняется после отмены препарата (медиана наблюдения после достижения ответа – 2,5 месяца), необходимость в ТГСК в настоящее время отсутствует.

И наконец, третий вопрос, который волнует экспертов в области гематологии по всему миру, – отдаленные последствия терапии элтромбопагом, а именно, существует ли риск развития клональных осложнений АА при терапии элтромбопагом. До сих пор неизвестно, приводит ли терапия элтромбопагом в первой линии к развитию клональных аномалий, поэтому проводить такую терапию следует исключительно в рамках клинических исследований с регулярной оценкой анализов крови, морфологическим и цитогенетическим анализом костного мозга. Для оценки эффективности и безопасности применения элтромбопага в первой линии терапии ПАА необходимо проведение хорошо спланированных, рандомизированных исследований у взрослых и детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О.В. Горонкова <http://orcid.org/0000-0001-8571-5395>

Е.В. Сунцова <http://orcid.org/0000-0001-8404-1800>

Г.А. Новичкова <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Camitta B.M. Criteria for severe aplastic anaemia. *Lancet* 1988; 1 (8580): 303–4.
2. Marsh J.C.W., Ball S.E., Cavenagh J. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 147 (1): 43–70.
3. Dezern A.E., Brodsky R.A. Clinical management of aplastic anemia. *Expert Rev Hematol* 2011; 4 (2): 221–30.
4. Новичкова Г.А., Масчан М.А., Байдильдина Д.Д., Богачева Н.Ю., Жарикова Л.И., Кравченко Е.Г., Шнейдер М.М., Масчан А.А. Клинико-лабораторные варианты течения и результаты терапии гепатит-ассоциированных апластических анемий у детей // *Тер. Архив*, 2007, № 7, с. 57–61.
5. Young N.S., Bacigalupo A., Marsh J.C.W. Aplastic Anemia: pathophysiology and treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010; 16 (1): S119–S125.
6. Maciejewski J.P., Selleri C., Sato T., Anderson S., Young N.S. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34+ cells of patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1995; 91 (1): 245–52.
7. Storb R., Blume K., O'Donnell M. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: The experience in four centers. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2001; 7 (1): 39–45.
8. Scheinberg P., Nunez O., Weinstein B., Biancotto A., Wu C.O., Young N.S. Horse versus rabbit anti-thymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 2011; 365 (5): 430–8.
9. Maschan M.A., Novichkova G.A., Baydildina D.D., Suntzova E.V., Kravchenko E.G., Goronkova O.V., Zharikova L.Y., Bogacheva N.Y., Maschan A.A. Horse ATG (ATGAM) vs rabbit ATG (Fresenius) for treatment of aplastic anemia in children: results prospective double blind randomized single-center trial. *Bone marrow transplantation* 2004; 33 (suppl): S27 abstr 0163.
10. Shin S.H., Lee S.E., Lee J.W. Recent advances in treatment of aplastic anemia. *Korean J Intern Med* 2014; 29 (6): 713–26.
11. Marsh J.C.W., Ball S.E., Cavenagh J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 147 (1): 43–70.
12. Young N.S., Calado R.T., Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108 (8): 2509–19.
13. Баранбаева П.З., Омарова К.О., Новичкова Г.А., Масчан М.А., Литвинов Д.В., Жарикова Л.И., Сунцова Е.В., Масчан А.А. Сравнительная эффективность монотерапии циклоспином А и комбинированной иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином и

- циклоспорином А у детей с приобретенной апластической анемией // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2006; 5 (1): 10–14.
14. Scheinberg P., Young N.S. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2012; 120 (6): 1185–96.
 15. Новичкова Г.А. Иммуносупрессивная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей с приобретенной апластической анемией // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук /Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, М., 2009.
 16. Scheinberg P., Nunez O., Wu C., Young N.S. Treatment of severe aplastic anaemia with combined Immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol* 2006; 133: 606–11.
 17. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematol* 2009;94:348–354.
 18. Gurion R., Gafter-Gvili A., Paul B. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Hematol* 2009; 94 (5): 712–9.
 19. Marsh J.C., Ganser A., Stadler M. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired bone marrow failure states. *Semin Hematol* 2007; 44 (3): 138–47.
 20. Tichelli A., Schrezenmeier H., Socie G. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving anti-thymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2011; 117 (17): 4434–41.
 21. Rizzo S., Scopes J., Elebute M.O., Papadaki H.A., Gordon-Smith EC, Gibson FM. Stem cell defect in aplastic anemia: reduced long term culture-initiating cells (LTC-IC) in CD34+ cells isolated from aplastic anemia patient bone marrow. *J Hematology* 2002; 3 (5): 230–6.
 22. Kaushansky K., Lok S., Holly R.D., Broudy V.C. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature* 1994; 369 (6481): 568–71.
 23. Ihara K., Ishii E., Eguchi M. Identification of mutations in the c-mpl gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (6): 3132–6.
 24. Desmond R., Townsley D.M., Dunbar C.E., Young N.S. Eltrombopag in aplastic anemia. *Semin Hematol* 2015; 52 (1): 31–7.
 25. Townsley D.M., Desmond R., Dunbar C.E., Young N.S. Pathophysiology and management of thrombocytopenia in bone marrow failure: possible clinical applications of TPO receptor agonists in aplastic anemia and myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2013; 98: 48–55.
 26. Новичкова Г.А., Кравченко Е.Г., Масчан М.А., Байдильдина Д.Д., Сунцова Е.В., Горонкова О.В., Жарикова Л.И., Богачева Н.Ю., Масчан А.А. Эффективность и безопасность повторного применения лошадиного анти-тимоцитарного глобулина в лечении приобретенных апластических анемий у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2004; 3 (3): 76–78.
 27. Литвинов Д.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Самочатова Е.В., Байдильдина Д.Д., Солопова Г.Г., Хачатрян Л.А. Результаты иммуносупрессивной терапии у детей с апластической анемией, рефрактерных к 1-му курсу лечения в течение 6 месяцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2006; 5 (4): 14.
 28. Olnes M.J., Scheinberg P., Calvo K.R., Desmond R., Tang Y., Dumitriu B., Parikh A.R., Soto S., Biancotto A., Feng X., Lozier J., Wu C.O., Young N.S., Dunbar C.E. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* 2012; Jul 5; 367 (1): 11–9.
 29. Desmond R., Townsley D.M., Dumitriu B., Olnes M.J., Scheinberg P., Bevans M., Parikh A.R., Broder K., Calvo K.R., Wu C.O., Young N.S., Dunbar C.E. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood* 2014; Mar 20; 123 (12): 1818–25.
 30. Maciejewski J.P., Selleri C. Evolution of clonal cytogenetic abnormalities in aplastic anemia. *Leuk lymphoma* 2004; 45 (3): 433–40.
 31. Maciejewski J.P., Risitano A., Sloan E.M., Nunez O., Young N.S. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood* 2002; 99 (9): 3129–35.
 32. Rosenfeld S., Follmann D., Nunez O., Young N.S. Anti-thymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003; 289 (9): 1130–5.
 33. Scheinberg P., Wu C.O., Nunez O., Young N.S. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 144 (2): 206–16.
 34. Clinicaltrials.gov NCT01623167. Доступно: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01623167&Search=Search> (ссылка активна на 01.04.2017)
 35. Townsley D.M., Winkler T. Nontransplant therapy for bone marrow failure. *Hematology* 2016; (1): 83–9. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.83