

Характеристика отдельных препаратов и оценка ответа на терапию при ИП
Image



Характеристика отдельных препаратов и оценка ответа на терапию при ИП

Гидроксикарбамид

Гидроксикарбамид является высокоэффективным препаратом для [профилактики тромбозов](#) у всех больных истинной полицитемией (ИП). Антитромботическое действие связано с нормализацией не только гематокрита, но и уровня лейкоцитов и тромбоцитов¹.

Разработаны критерии ответа на терапию гидроксикарбамидом (табл. 1, 2)².

Таблица 1 — Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП гидроксикарбамидом²

Image

Ответ	Критерии ответа при ИП
Полный ответ (ответ в течение 12 недель)	<ul style="list-style-type: none"> • Гематокрит < 45% без кровопусканий • Тромбоциты $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ • Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ • Нормальные размеры селезенки (УЗИ/КТ/МРТ) • Нет симптомов заболевания (микрососудистые нарушения, зуд, головная боль)
Констатация полной ремиссии возможна только при наличии всех 5 критериев	
Частичный ответ (ответ в течение 12 недель)	<ul style="list-style-type: none"> • Гематокрит < 45% без кровопусканий или <ul style="list-style-type: none"> • Ответ по всем другим критериям
Нет ответа	Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного ответа

Таблица 2 — Оценка молекулярного ответа при лечении ИП гидроксикарбамидом²

Image

Тип ответа	Определение
Полный ответ	Снижение аллельной нагрузки молекулярного маркера (<i>JAK2V617F</i> и пр.) до уровня, не поддающегося определению
Частичный ответ. Может применяться только для пациентов с уровнем аллельной нагрузки > 10% при первоначальном исследовании	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение $\geq 50\%$ от уровня при первоначальном исследовании у пациентов с уровнем аллельной нагрузки < 50% при первоначальном исследовании или <ul style="list-style-type: none"> • Снижение $\geq 25\%$ от уровня при первоначальном исследовании у пациентов с уровнем аллельной нагрузки > 50% при первоначальном исследовании
Отсутствие ответа	Любой ответ, не соответствующий полному или частичному ответу

Несмотря на то, что гидроксикарбамид в большинстве случаев является первой линией терапии ИП, существуют факторы, лимитирующие назначение препарата:

- терапия гидроксикарбамидом носит паллиативный характер — не приводит к излечению, достижению стойких ремиссий³⁻⁸;
- гидроксимочевина оказывает тератогенное действие (категория воздействия на плод по FDA — D)^{9,10};
- при длительном приеме есть риск развития злокачественных новообразований¹¹;
- гидроксикарбамид недостаточно эффективен в отношении контроля симптомов, обусловленных заболеванием¹².

Критерии неэффективности и непереносимости гидроксикарбамида четко определены¹³

- Потребность в проведении кровопусканий/ЭЦФ для поддержания уровня гематокрита < 45% после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом в дозе > 2000 мг/день;

ИЛИ

- Неконтролируемая миелопролиферация (тромбоциты > 400×10^9 /л, лейкоциты > 10×10^9 /л) после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом в дозе > 2000 мг/день;

ИЛИ

- Нет сокращения размеров селезенки (> 10 см ниже реберной дуги) > 50% от исходного пальпаторного размера ИЛИ нет полного купирования симптомов, связанных со спленомегалией, после 3 месяцев терапии гидроксикарбамидом в дозе > 2000 мг/день;

ИЛИ

- Абсолютное число нейтрофилов < 1×10^9 /л ИЛИ тромбоциты < 100×10^9 /л, ИЛИ гемоглобин < 100 г/л при терапии гидроксикарбамидом в минимальной дозировке, необходимой для достижения полного или частичного ответа.
- Язвы голеней или другие неприемлемые негематологические осложнения (со стороны кожи и слизистых, ЖКТ, пневмониты, лихорадка) на любой дозировке препарата, связанные с приемом гидроксикарбамида.

Руксолитиниб

- Ингибиторы янускиназ — лекарственные средства, блокирующие активность JAK2-киназ, первые препараты прицельного таргетного действия, направленные на ключевое звено патогенеза ИП — сигнальный путь JAK-STAT.
- Руксолитиниб показан больным ИП при недостаточном ответе или непереносимости гидроксикарбамида.
- Рекомендованная начальная дозировка руксолитиниба у больных ИП составляет по 10 мг 2 раза в день^{15,16}.

Image

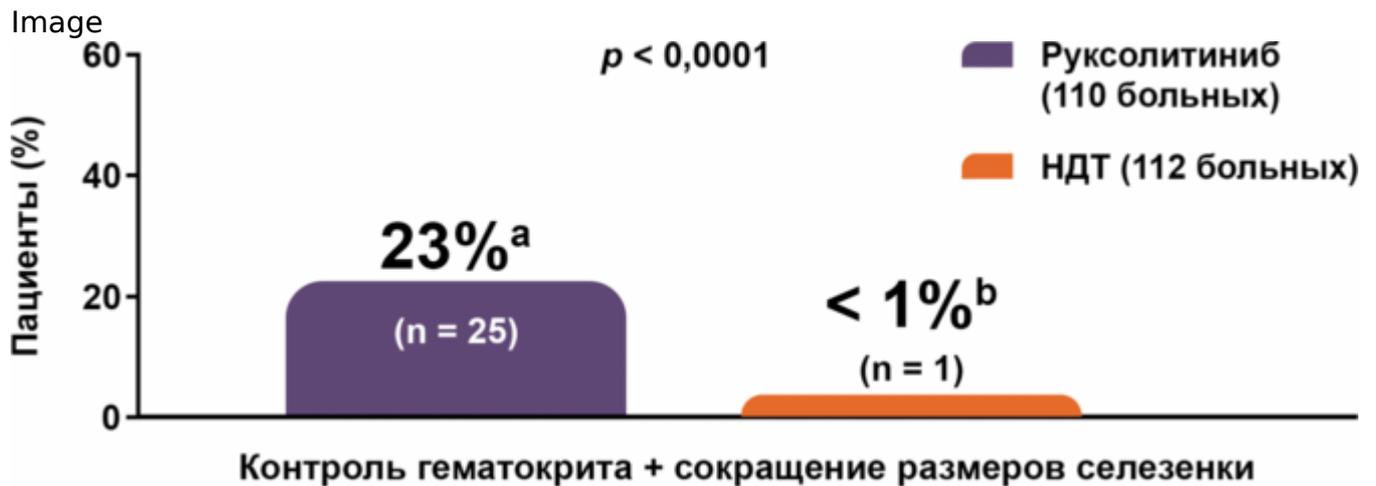


Рисунок 2. Доля больных, достигших конечной точки: контроль гематокрита и сокращение размеров селезенки к 32-й неделе терапии (клиническое исследование RESPONSE)

Image



Рисунок 3. Доля пациентов с улучшением конституциональных симптомов $\geq 50\%$ от исходного значения к 32-й неделе терапии (клиническое исследование RESPONSE)¹⁶

В случае развития гематологических нежелательных явлений требуется коррекция дозировки (табл. 3).

Таблица 3 — Коррекция дозы руксолитиниба у пациентов с истинной

полицитемией^{15,16}

Image

Концентрация гемоглобина и/или количество тромбоцитов	Рекомендуемая доза
Концентрация гемоглобина ≥ 120 г/л и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л	Коррекции дозы не требуется
Концентрация гемоглобина $100 - < 120$ г/л и количество тромбоцитов $75 - < 100 \times 10^9$ /л	Следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата, во избежание приостановления терапии вследствие развившейся анемии и тромбоцитопении
Концентрация гемоглобина $80 - < 100$ г/л и количество тромбоцитов $50 - < 75 \times 10^9$ /л	Снижение дозы на 5 мг 2 раза в день. У пациентов, принимающих 5 мг 2 раза в день, рекомендовано снижение дозы до 5 мг 1 раз в день
Концентрация гемоглобина < 80 г/л и количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ /л	Приостановление применения

Лечение длительное, продолжается до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект^{15,16}.

Список литературы

1. Fruchtman S.M., Mack K., Kaplan M.E. et al. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera // *Semin Hematol.* — 1997. — Vol. 34, N 1. — P. 17–23.
2. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood.* 2012;119(6):1363-9. doi: 10.1182/blood-2011-10-387787.
3. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология* 2017; 1:25—60.
4. Barbui T, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia.* 2018 May;32(5):1057-1069. doi: 10.1038/s41375-018-0077-1

5. Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Net. 2017 Oct;15(10):1193-1207. doi: 10.6004/jnccn.2017.0157
6. Heidel FH, Gale RP, Hochhaus [Managing myeloproliferative neoplasms evidence based on the ELN treatment recommendations 2018](#). A.Leukemia. 2018 May;32(5):1055-1056. doi: 10.1038/s41375-018-0079-z
7. Foucar CE, Stein BL. [Contemporary Use of Interferon Therapy in the Myeloproliferative Neoplasms](#). Curr Hematol Malig Rep. 2017 Oct;12(5):406-414. doi: 10.1007/s11899-017-0402-1
8. Forsyth CJ, Chan WH, Grigg AP, Cook NC, Lane SW, Burbury KL, Perkins AC, Ross DM. [Recommendations for the use of pegylated interferon-alpha in the treatment of classical myeloproliferative neoplasms](#). Intern Med J. 2019;49(8):948-954. doi: 10.1111/imj.14154
9. Robinson SE, Harrison CN. [How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy](#). Br J Haematol. 2020 May;189(4):625-634. doi: 10.1111/bjh.16453
10. Gangat N, Tefferi A. [Myeloproliferative neoplasms and pregnancy: Overview and practice recommendations](#). Am J Hematol. 2021 Mar 1;96(3):354-366. doi: 10.1002/ajh.26067
11. [T. Ros](#) et al. Hydroxyurea and nonmelanoma skin cancers: Report of three cases and review of the literature. January 2016 Vojnosanitetski pregled. Military-medical and pharmaceutical review 74(00):298-298
12. Geyer H, et al. J Clin Oncol. 2016;34:151-159.
13. Barosi G et al. Leukemia. 2007 Feb;21(2):277-80.
14. [Alberto Alvarez-Larrán](#) et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. Br J Haematol. 2016 Mar; 172(5):786-93. doi: 10.1111/bjh.13886.
15. Инструкция по медицинскому применению руксолитиниба.
<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
16. Kiladjian J-J, Zachee P, Hino M, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study [published online ahead of print January 23, 2020]. Lancet Haematol. doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30207-8

732635/JAK/webpage/10.23/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/myeloproliferative-diseases/istinnaya-polycythemia/characterization-of-individual-drugs>