

Механизм действия элтромбопага

Image



Механизм действия элтромбопага

ТПО — главный регулятор самовоспроизведения и выживания гемопоэтической стволовой и прогениторной клетки¹⁻³

Image

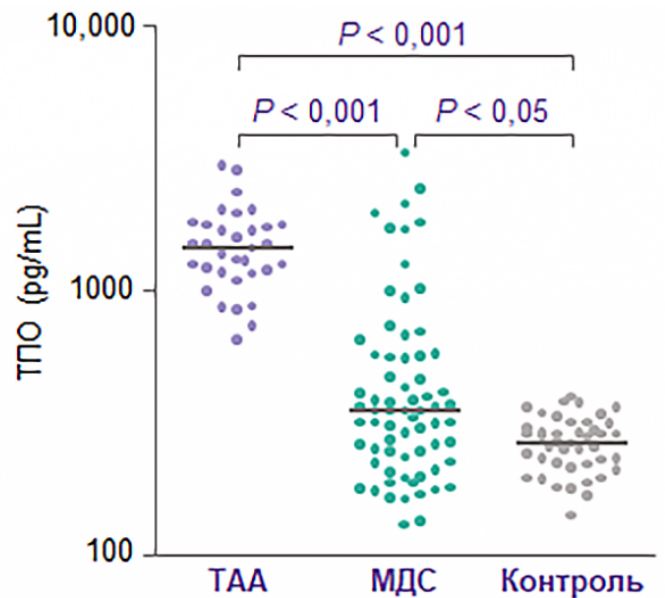
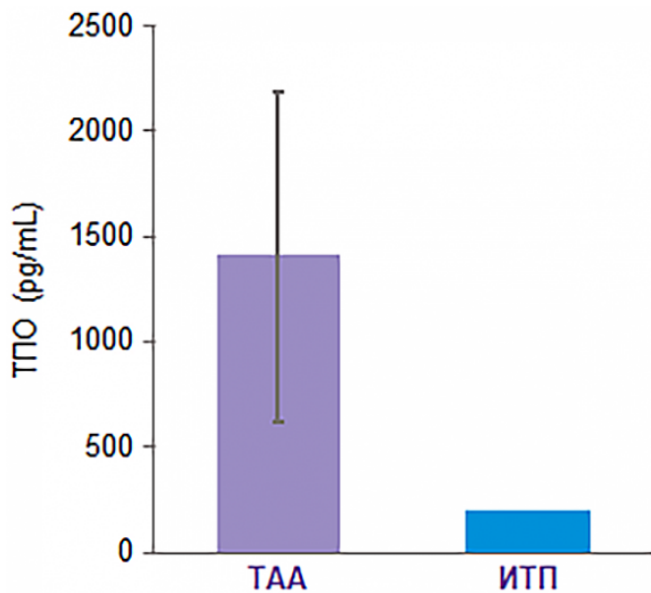


Примечание.

ТПО — тромбopoэтин.

У пациентов с ТАА уровень эндогенного ТПО высокий⁴

Image



Несмотря на высокий уровень нативного ТПО у пациентов с ТАА, он не выполняет должным образом функцию регуляции самовоспроизведения и выживания ГСК⁴.

Примечание.

ТПО — тромбопоэтин.

Возможной причиной нарушения гемопоэза при ТАА является связывание ТПО с IFN- γ ⁵⁻¹⁰

Image

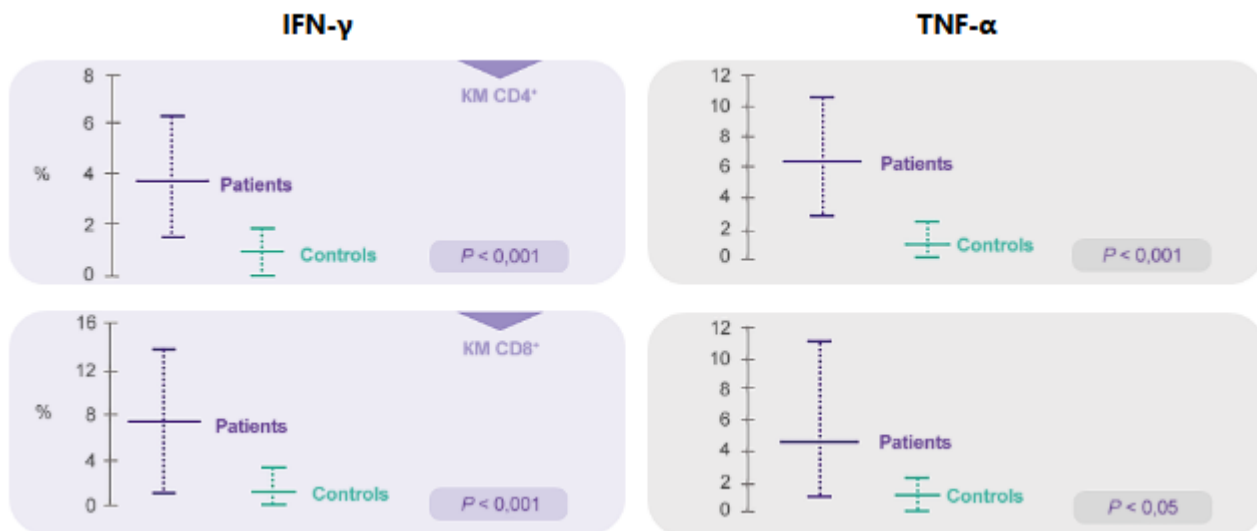


ТПО связывается с внеклеточным доменом рецептора ТПО (p-ТРО), что приводит к активации нисходящих сигналов.

IFN- γ — ключевой цитокин, вовлеченный в деструкцию ГСК и прогениторных клеток при ТАА. Он связывается с ТПО, препятствуя его взаимодействию с внеклеточным доменом рецептора и блокируя нисходящие сигналы.

Цитокины IFN- γ и ФНО- α избыточно экспрессированы в КМ лимфоцитах у пациентов с ТАА¹¹

Image

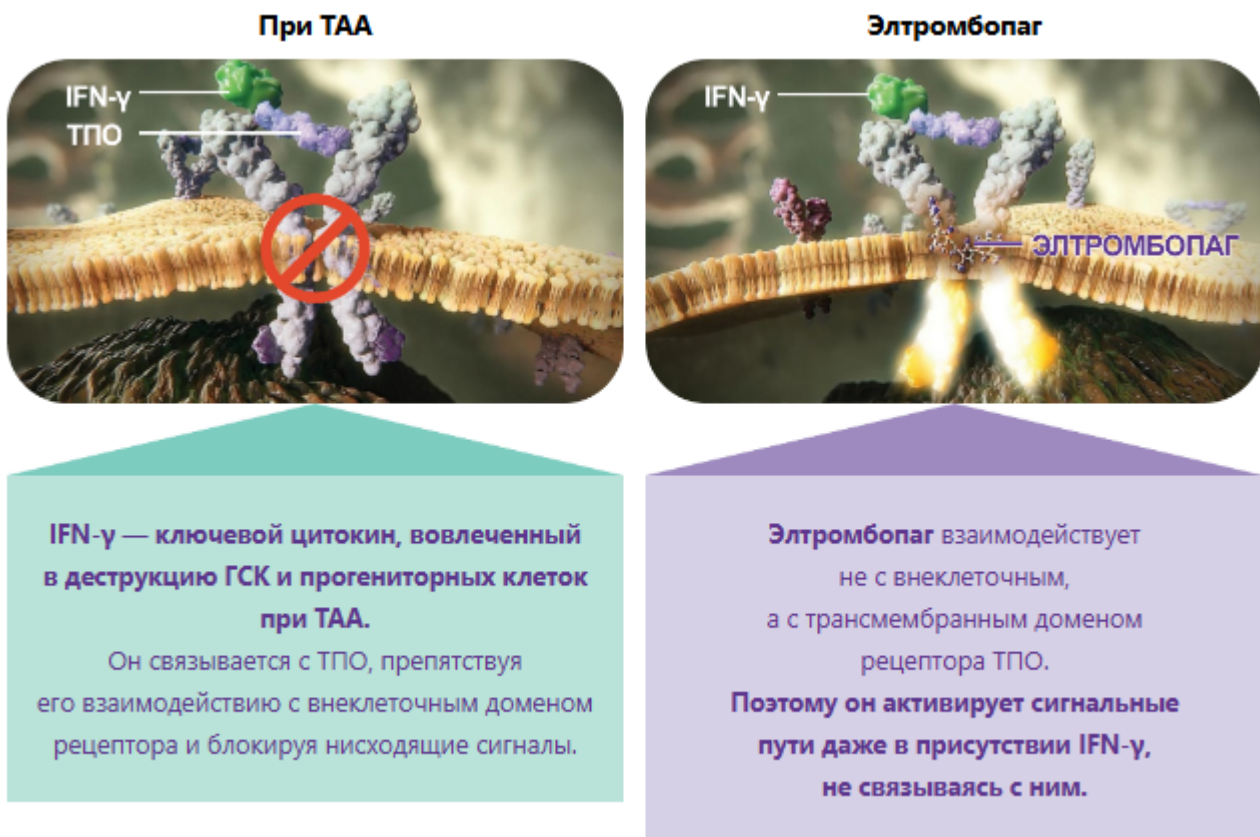


Примечание.

Values are reported as mean \pm SD of percentages.

Элтромбопаг активирует гемопоэз даже в присутствии IFN- γ ⁵⁻¹⁰

Image



Элтромбопаг сохраняет число ГСК и прогениторных клеток в присутствии IFN- γ in vitro¹²

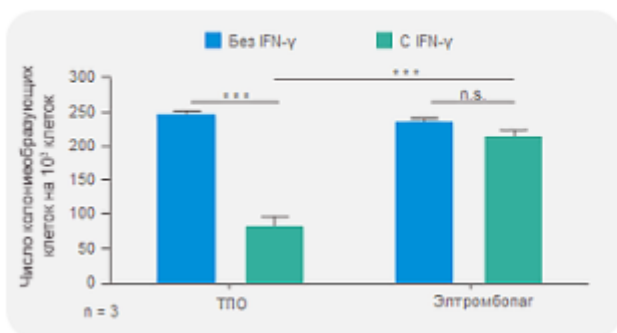
- IFN- γ — ключевой провоспалительный цитокин, вовлеченный в деструкцию ГСК

и прогениторных клеток при ТАА.

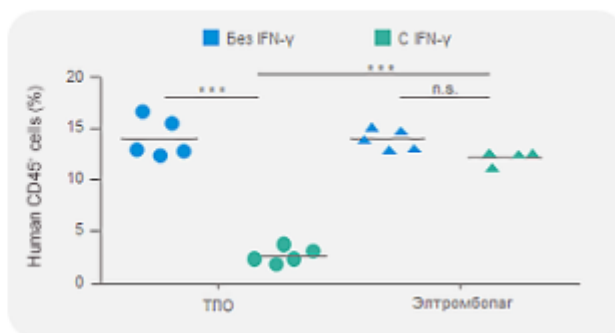
- **Элтромбопаг** может нивелировать этот эффект *in vitro*, вызывая:

Image

Увеличение количества предшественников колониобразующих единиц



Улучшение приживления CD45⁺ клеток на моделях трансплантации



Примечание.

*** p < 0,001

CD45 — связанный с рецептором белок тирозинфосфатаза, присутствует во всех кроветворных клетках, кроме эритроцитов и плазматических клеток.

HSPC — гемопоэтическая и прогениторная клетка.

Потенциальные механизмы, посредством которых элтромбопаг улучшает гемопоэз при апластической анемии¹³

Image

Влияние на ГСК

- Стимуляция ГСК
- Сохранение ГСК
- Обход подавления ГСК IFN-γ

Улучшение переносимости

- Отсрочка активности макрофагов
- Нарушение созревания дендритных клеток
- Усиление регуляции В-клеток
- Усиление регуляции Т-клеток

Иммуномодуляция

- Уменьшение высвобождения IFN-γ
- Уменьшение высвобождения TNF-α
- Усиление высвобождения TGF-β

Хелация

- Мобилизация внутриклеточного Fe
- Снижение перегрузки Fe
- Возможные бенефиты для гемопоэза

Примечание.

IFN-g, interferon-g; TGFb, transforming growth factor-b.

Задачи терапии апластической анемии

Image

1 Уменьшение или устранение иммунной атаки на клетки крови

Иммуносупрессивная терапия:

- Антитимоцитарный глобулин (АТГ)
- Циклоспорин А (ЦсА)

Image

2 Сохранение или увеличение количества и функциональности стволовых клеток

- **Элтромбопаг**

Примечание.

Adapted from Young N.S. et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;76-81.

Рекомендации Национального гематологического общества (НГО)

Программное лечение больных АА, рекомендации НГО¹⁴

• **1**

Комбинированная иммуносупрессивная терапия, включающая антитимоцитарный глобулин, циклоспорин А.

• **2**

Использование в программах лечения больных апластической анемией стимуляторов или индукторов кроветворения (**Элтромбопаг**).

• **3**

Заместительная гемотрансфузионная терапия (донорские эритроцитная масса, тромбоконцентраты, свежезамороженная плазма).

• **4**

Хелаторная терапия.

Этапы лечения больных АА, рекомендации НГО¹⁴

- **I**

АТГ назначают на первом этапе лечения. Через 2 недели от начала курса АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) начинают терапию циклоспорином. Стартовая суточная доза циклоспорина составляет 5–10 мг/кг/сут. Коррекцию суточной дозы проводят с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспорина А в сыворотке крови.

- **II**

Через 3–6 месяцев от начала ИСТ при отсутствии положительной клинико-гематологической динамики проводят второй курс терапии АТГ. Терапия циклоспорином должна быть продолжена. Может быть начата терапия элтромбопагом.

- **III**

- **I**

Через 6 месяцев от начала ИСТ при рефрактерном течении АА и сохраняющейся зависимости больного от трансфузий донорских эритроцитов и тромбоцитов в программу лечения включают элтромбопаг, если препарат не был назначен ранее. Кроме того, под контролем показателей обмена железа может проводиться хелаторная терапия (деферазирокс).

Примечание.

Курс терапии циклоспорином у больных апластической анемией продолжается 18–24 месяца (не менее 12 месяцев после достижения ремиссии).

Курс терапии АТГ соответствует протоколам № 1 и № 2 (таб. 1, 2). В течение первых 21–28 дней курса, даже при отсутствии инфекционных осложнений, больной находится в асептических условиях односторонней палаты.

Оценка результатов лечения, рекомендации НГО¹⁴

- **1**

Ремиссия (полная или частичная) — полная или частичная нормализация показателей гемограммы (гемоглобин > 100,0 г/л, гранулоциты > 1,5 × 10⁹/л, тромбоциты > 100,0 × 10⁹/л) и отсутствие потребности в заместительной терапии

компонентами крови.

• 2

Клинико-гематологическое улучшение — улучшение показателей гемограммы (гемоглобин > 80,0 г/л, гранулоциты > $1,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты > $20,0 \times 10^9$ /л), исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови.

• 3

Результаты лечения оценивают через 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца и далее ежегодно.

Список литературы

1. Cines D.B., Liebman H., Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2009;46(1 Suppl 2):S2-14.
2. Arnold D.A., Patriquin C., Toltl L.J. et al. Diseases of platelet number: immune thrombocytopenia, neonatal alloimmune thrombocytopenia, and posttransfusion purpura. In: Hoffman R.
3. Benz E.J., Silberstein L.E. et al. eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Ins.; 2013:1883-1894.
4. Emmons R.V. et al. *Blood* 1996;87:4068-4071; Feng X et al. *Haematologica* 2011;96:602-606.
5. Erickson-Miller C. et al. *Exp Hematol* 2005;33:85-93.
6. Bussel J.B. & Pinheiro M.P. In: *Hematopoietic Growth Factors in Oncology* 2011.
7. Kuter D. et al. *Seminars Hematol* 2010; 47:243-248.
8. Kuter D.J. *Blood* 2007;109: 4607-4616.
9. Erickson-Miller C. et al. *Stem Cells* 2009;27:424.
10. Sun H. et al. *Stem Cell Res* 2012;9:77-86.

11. Dufour C. et al. Br J Haematol 2001;115:1023-1031.
12. Alvarado L.J. et al. Blood 2017;130:abst 4, oral presentation at ASH 2017.
13. P. Scheinberg, Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia 13 NOVEMBER 2018 x VOLUME 2, NUMBER 21.
14. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии (комбинированная иммуносупрессивная терапия). Национальное Гематологическое Общество. 2018 год.

11213657/REV/WEB/07.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/mechanizm-deystviya-eltrombopaga>