

ИММУННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

IMMUNE THROMBOCYTOPENIAS

Агонисты рецептора тромбопоэтина в лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении): эффективность и безопасность в повседневной клинической практике

И.И. Зотова, С.В. Грицаев, Е.Р. Шилова, Н.А. Потихонова, [К.М. Абдулкадыров], А.В. Чететкин

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», 2-я Советская ул., д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

Thrombopoietin Receptor Agonists in Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (Primary Immune Thrombocytopenia): Efficacy and Safety in Everyday Clinical Practice

II Zotova, SV Gritsaev, ER Shilova, NA Potikhonova, [KM Abdulkadyrov], AV Chechetkin

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность и цели. Применение агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р) представляет собой новый подход к лечению пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) при неэффективности предшествующих методов. Данные по эффективности и безопасности аТПО-р вне рамок клинических исследований ограничены. Цель — изучить эффективность аТПО-р в рутинной клинической практике во второй и последующих линиях терапии, а также частоту и характер осложнений у больных хронической ИТП.

Методы. Проведена ретроспективная оценка результатов применения аТПО-р у 58 больных хронической ИТП (медиана возраста 56 лет), из которых 43 (74 %) получали ромиплостим и 15 (26 %) — элтромбопаг. Две и более линии терапии были неэффективны у 19 (33 %) пациентов (14 из группы ромиплостима и 5 — элтромбопага). Назначение и модификацию доз аТПО-р проводили согласно инструкции по применению. Эффективность проводимого лечения оценивалась по уровню тромбоцитарного ответа и возможности достижения устойчивого ответа после прекращения терапии аТПО-р. Геморрагические проявления классифицировались с учетом шкалы кровотечений ВОЗ. Оценка безопасности основывалась на выявлении нежелательных явлений (НЯ) и отклонений лабораторных показателей. Тяжесть побочных эффектов, связанных с терапией, оценивалась с использованием критериев токсичности для нежелательных явлений (СТСАЕ, версия 3.0).

Результаты. Терапия аТПО-р была эффективной у 49 (84 %) пациентов, включая 36 (84 %), получавших ромиплостим, и 13 (87 %) — элтромбопаг. Медиана дозы для поддержания ответа составила 3,7 мкг/кг и 44 мг соответственно. Стойкая ремиссия после отмены аТПО-р констатирована у 4 больных, получавших ранее ромиплостим, и у 1 — элтромбопаг. Резистентность к аТПО-р была зарегистрирована у 9 (16 %) больных: 7 (16 %) из группы ромиплостима и 2 (13 %) из группы элтромбопага. Полностью купировать проявления

Background & Aims. The use of thrombopoietin receptor agonists (aTPO-r) is a new approach to the treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) irresponsive to other methods. Data on the efficacy and safety of aTPO-r outside the frames of clinical trials are limited. The aim of the study is to evaluate the efficacy of the therapy in the routine clinical practice as the second and subsequent lines of therapy, as well as the frequency and nature of complications of the treatment in chronic ITP patients.

Methods. Data on 58 adult patients (median age: 56 years) with chronic ITP were retrospectively evaluated; 43 (74 %) of them were treated with romiplostim and 15 (26 %) patients received eltrombopag. Two or more lines of prior therapy were ineffective in 19 (33 %) patients (14 from the romiplostim group and 5 from the eltrombopag group). aTPO-r was prescribed and adjusted according to the prescription guidelines. The efficacy of the treatment was assessed based on the platelet response and the possibility of achieving a sustained response after discontinuation of the therapy. Hemorrhagic manifestations were classified according to the WHO bleeding scale. The safety assessment is conducted by identifying adverse events (AEs) and lab test abnormalities. Treatment-related adverse events was assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0.

Results. The therapy with aTPO-r was effective in 49 (84 %) patients, including 36 patients (84 %) treated with romiplostim and 13 patients (87 %) with eltrombopag. The median dose to maintain a response was 3.7 µg/kg and 44 mg, respectively. A stable remission was achieved in 4 patients after discontinuation of romiplostim and 1 patient after discontinuation of eltrombopag. aTPO-r resistance was diagnosed in 9 (16 %) patients: 7 (16 %) of them were from the romiplostim group and 2 (13 %) from the eltrombopag group. Complete arrest of bleeding was achieved in 43 (88 %) responders and its reduction to grade I was achieved in the remaining 6 (12 %) of them. The most frequent AEs of romiplostim therapy were headache, arthralgia and dermatitis;

геморрагического синдрома удалось у 43 (88 %) пациентов, ответивших на лечение, и снизить до I степени выраженности у 6 (12 %) из них. Наиболее частыми НЯ при лечении ромиплостимом были головная боль, артралгия и дерматит, а при приеме элтромбопага — гепатотоксичность, головная боль и тошнота. Степень тяжести осложнений ни в одном случае не стала причиной полной отмены препарата. Разные варианты тромботических осложнений были констатированы у 3 (5,2 %) больных.

Заключение. Терапия аТПО-р — эффективный и безопасный метод лечения больных хронической ИТП во второй и последующей линиях терапии.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ромиплостим, элтромбопаг.

Получено: 27 июля 2016 г.

Принято в печать: 25 ноября 2016 г.

Для переписки: Ирина Ивановна Зотова, 2-я Советская ул., д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(812)271-44-31; e-mail: hemzot@mail.ru

Для цитирования: Зотова И.И., Грицаев С.В., Шилова Е.Р. и др. Агонисты рецептора тромбопоэтина в лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении): эффективность и безопасность в повседневной клинической практике. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):93–100.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-93-100

and the treatment with eltrombopag caused hepatotoxicity, headache, and nausea. The severity of events did not lead to complete discontinuation of the therapy in any case. Different types of thrombotic complications were diagnosed in 3 patients (5.2 %).

Conclusion. The therapy with aTPO-r is an effective and safe method for the treatment of patients with chronic ITP in the second and subsequent lines of therapy.

Keywords: immune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, romiplostim, eltrombopag.

Received: July 27, 2016

Accepted: November 25, 2016

For correspondence: Irina Ivanovna Zotova, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel: +7(812)271-44-31; e-mail: hemzot@mail.ru

For citation: Zotova II, Gritsaev SV, Shilova ER, et al. Thrombopoietin Receptor Agonists in Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (Primary Immune Thrombocytopenia): Efficacy and Safety in Everyday Clinical Practice. Clinical oncohematology. 2017;10(1):93–100 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-93-100

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией (количество тромбоцитов в крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$) в отсутствие какой-либо явной причины для возникновения и/или поддержания тромбоцитопении.

В 2010 г. решением Международного консенсуса по диагностике и лечению ИТП (болезнь Верльгофа, или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) было предложено называть первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) [1]. Кроме того, было рекомендовано классифицировать ИТП на впервые диагностированную, персистирующую (продолжительность 3–12 мес.) и хроническую (≥ 12 мес.) [1–4].

Тромбоцитопения при ИТП сопровождается геморрагическим синдромом различной степени выраженности — от отсутствия симптомов или минимальных проявлений до тяжелых угрожающих жизни кровотечений с летальным исходом [1, 2].

Вероятность развития геморрагического синдрома определяется уровнем тромбоцитопении. Так, спонтанная кровоточивость редко возникает при количестве тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и более, а длительная тромбоцитопения менее $30 \times 10^9/\text{л}$ является фактором риска клинически значимых кровотечений. К немаловажным относятся и такие факторы, как возраст, образ жизни и уровень физической активности пациента, потребность в лекарственных средствах,

которые могут усиливать опасность развития кровотечений [1–5].

Цель лечения пациентов с ИТП — предупреждение риска геморрагических осложнений путем повышения числа тромбоцитов до безопасного уровня с использованием минимально токсичных методов. Это особенно важно при длительном лечении больных с рефрактерным или рецидивирующим течением заболевания. Безопасным считается уровень тромбоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, что обеспечивает нормальное существование пациента и не снижает качество его жизни [1–5].

Последовательность в назначении различных лечебных методов при ИТП определяется как линия терапии [1, 2, 5].

До недавнего времени возможности лечения ИТП ограничивались применением традиционных методов, таких как кортикостероиды (КС) и препараты внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в первой линии, спленэктомия (СЭ) при неэффективности или потере ответа на терапию первой линии.

Тяжелая форма ИТП, резистентная к предшествующей терапии, развивается приблизительно у 20–25 % пациентов с хроническим течением заболевания [1, 5, 6]. В настоящее время у этой категории больных успешно применяются агонисты рецептора тромбопоэтина (аТПО-р), действие которых основано на принципиально ином механизме, а именно стимуляции мегакариопоэза посредством воздействия на рецепторы тромбопоэтина (ТПО) [7].

ТПО является основным цитокином, стимулирующим образование тромбоцитов. Отсутствие

компенсаторного увеличения уровня ТПО в ответ на выраженную иммуноопосредованную тромбоцитопению — один из принципиальных патофизиологических механизмов развития ИТП [8].

В 2004 г. появились первые сообщения о том, что полученные с помощью рекомбинантных биотехнологических методов аТПО-р имитируют биологический эффект ТПО путем взаимодействия с рецептором cMPL, что способствует дифференцировке и пролиферации мегакариоцитов [9].

По данным ранних клинических исследований, назначение аТПО-р сопровождалось восстановлением числа тромбоцитов у большинства пациентов с устойчивостью к стандартным методам. Препараты демонстрировали дозозависимую эффективность независимо от исходного уровня тромбоцитов, предшествовавшей терапии и статуса после СЭ [10, 11]. Применение аТПО-р способствовало снижению частоты серьезных кровотечений и уменьшению потребности в неотложных мероприятиях. Другой отличительной чертой были приемлемый профиль безопасности и отсутствие нарастания числа нежелательных явлений (НЯ) по мере увеличения длительности терапии [12, 13].

Полученные результаты стали ключевыми для регистрации аТПО-р в США, Канаде, Европе и Австралии. В 2010 г. препараты были зарегистрированы в России: ромиплостим для подкожного введения и элтромбопаг для приема внутрь. Препараты рекомендованы для лечения хронической ИТП у взрослых пациентов после СЭ при неэффективности или резистентности к другим видам лечения (КС, ВВИГ), а также в качестве терапии второй линии у пациентов с сохранной селезенкой в связи с наличием противопоказаний к выполнению СЭ.

В последние годы исследования аТПО-р при ИТП были направлены на изучение долгосрочной эффективности и безопасности длительной непрерывной терапии, включая вероятность развития таких НЯ, как тромботические осложнения и отложение ретикулиновых и коллагеновых волокон в костном мозге.

Согласно полученным данным, повышение уровня тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и более как минимум однократно было достигнуто у 95 % пациентов в группе ромиплостима и у 85 % — в группе элтромбопага [14, 15].

Большой интерес представляют сообщения о возможности длительного поддержания тромбоцитарного ответа у больных ИТП после прекращения лечения аТПО-р [16–18].

Несмотря на существующие клинические рекомендации [1, 3, 5], объем данных по результатам сравнительных исследований, в которых оценивались разные методы лечения, все же недостаточный. Кроме того, несовпадение критериев оценки эффективности, использованных в исследованиях, затрудняет прямое сопоставление полученных результатов при рассмотрении различных вариантов терапии [1, 2].

Число сообщений по эффективности и безопасности применения аТПО-р у пациентов с ИТП вне рамок клинических исследований ограничено. При анализе зарубежных и отечественных публикаций результаты терапии в целом, а также данные по исполь-

зованию ромиплостима и элтромбопага различаются [6, 19–22].

В настоящей работе представлены обобщенные результаты лечения больных хронической ИТП с помощью аТПО-р в повседневной практике в отдельно взятом медицинском центре [23–26].

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения аТПО-р в рутинной клинической практике у пациентов с хронической ИТП при потере или недостаточном ответе как минимум на одну линию терапии.

Дополнительно была оценена возможность достижения устойчивого тромбоцитарного ответа после прекращения терапии аТПО-р.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных ИТП с использованием аТПО-р (ромиплостим и элтромбопаг) в период с октября 2010 г. по апрель 2016 г.

Показания к терапии аТПО-р устанавливались с учетом рекомендаций международного консенсуса по вопросам изучения и ведения первичной ИТП [1], Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной ИТП [3] и национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (ИТП) у взрослых [5].

Лечение осуществлялось вне рамок клинических исследований по мере обращения пациентов в клинико-диагностическое отделение ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА».

Основные показания для назначения аТПО-р:

- возраст старше 18 лет;
- продолжительность заболевания 12 мес. и более (хроническая форма ИТП);
- число тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и менее при отсутствии сопутствующей терапии;
- одна предшествующая линия терапии ИТП и более.

Дополнительные условия назначения элтромбопага — показатели печеночных проб, креатинина и мочевины в сыворотке в пределах нормальных значений.

Тяжесть геморрагических проявлений оценивалась по шкале ВОЗ: от 0 степени при отсутствии геморрагий до IV, характеризующейся тяжелой кровопотерей [27].

Терапию ромиплостимом начинали в дозе 1–3 мкг/кг 1 раз в неделю, элтромбопаг назначался по 50 мг внутрь однократно ежедневно. В дальнейшем доза корректировалась с целью достичь и поддерживать количество тромбоцитов в рамках целевого диапазона на уровне $50–200 \times 10^9/\text{л}$. Максимальная доза составила 10 мкг/кг для ромиплостима и 75 мг для элтромбопага.

С целью анализа эффективности лечения во время всех визитов оценивали медиану количества тромбоцитов и числа пациентов, достигших ответа. Тромбоцитарным ответом считалось повышение числа тромбоцитов до уровня $50 \times 10^9/\text{л}$ и более и как минимум в 2 раза по сравнению с исходным значением.

Резистентность к терапии (отсутствие или потеря ответа) устанавливалась при невозможности повышения числа тромбоцитов до уровня, достаточного для предотвращения клинически значимого кровотечения, в течение 4 нед. терапии аТПО-р в максимально допустимых дозах. Необходимость смены лечения, включая выполнение СЭ, квалифицировалась как потеря ответа.

Стойкий ответ определялся при уровне тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ в отсутствие геморрагических проявлений и потребности в какой-либо терапии ИТП в течение не менее 6 мес. после отмены аТПО-р.

Пациенты обращались в центр еженедельно в течение первых 4 нед. терапии. Больным, достигшим стабилизации дозы ромиплостима при условии поддержания количества тромбоцитов на целевом уровне, допускалось введение препарата на дому (самостоятельно, после предварительного обучения в центре, или с помощью медицинской сестры). В дальнейшем пациенты посещали клинику в среднем 1 раз в месяц для контроля лабораторных показателей: клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов по методу Фолио, биохимических тестов в случае применения элтромбопага, а также для объективного осмотра с оценкой развития и тяжести НЯ.

Частота развития НЯ, включая тромботические осложнения и отклонения результатов лабораторных тестов, служила показателем безопасности терапии.

Тяжесть НЯ оценивалась в соответствии с критериями нежелательных явлений, разработанных Национальным институтом рака США (NCI CTCAE), версия 3.0 (доступно по адресу http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).

Степень тяжести НЯ определялась по 5-балльной шкале — от 1 (легкая степень) до 5 (летальный исход).

Безопасность оценивалась еженедельно в 1-й месяц лечения, в последующем как минимум ежемесячно при условии достижения тромбоцитарного ответа и стабильной дозы аТПО-р.

Терапию аТПО-р получило 58 пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Ромиплостим	Элтромбопаг
Число больных, <i>n</i>	43	15
Число женщин, <i>n</i> (%)	36 (84)	13 (86)
Медиана (диапазон) возраста, лет	56 (27–79)	56 (31–78)
Медиана (диапазон) исходного уровня тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	27 (5–71)	22 (2–59)
Больные с геморрагическим синдромом ≥ 1 степени, <i>n</i> (%)	34 (80)	15 (100)
Медиана (диапазон) времени от диагностики ИТП, годы	11 (1–52)	9 (5–25)
Предшествующие линии терапии ≥ 2 , <i>n</i> (%)	14 (33)	5 (33)
Число больных после СЭ, <i>n</i> (%)	7 (16)	3 (20)
Число больных, получающих другую терапию, <i>n</i> (%)	10 (23)	5 (33)
Медиана (диапазон) длительности терапии аТПО-р, нед.	61 (4–257)	46 (51–139)

Пациенты были разделены на группы в зависимости от вида получаемого аТПО-р. В 1-ю группу вошло 43 пациента, получавших ромиплостим; 2-я группа была сформирована из 15 пациентов, получавших элтромбопаг. Большинство в группах составляли женщины.

Медиана возраста в группах была одинаковой и составила 56 лет.

Медиана длительности ИТП от времени диагностики до назначения аТПО-р составила 11 (диапазон 1–52 года) и 9 лет (диапазон 5–25 лет) соответственно.

В начале терапии аТПО-р медиана количества тромбоцитов в группах была $27 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $5\text{--}71 \times 10^9/\text{л}$) и $22 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $2\text{--}59 \times 10^9/\text{л}$) соответственно.

Подавляющее большинство пациентов (80 % в группе ромиплостима и 100 % в группе элтромбопага) имели геморрагический синдром I степени и выше, от наиболее часто встречаемых эххимозов и петехий до единичных случаев угрожающих жизни кровопотерь, включая гематурию, желудочное кровотечение, кровохарканье, кровоизлияние в сетчатку глаза.

До назначения аТПО-р у всех пациентов констатировали отсутствие или нестойкий ответ на предшествующее лечение, варианты которого представлены в табл. 2.

Все пациенты в качестве терапии первой линии получали КС (преднизолон). СЭ как хирургический вариант второй линии была выполнена 7 (16 %) пациентам в 1-й группе и 3 (20 %) — во 2-й.

Лекарственная терапия второй и последующих линий представлена широким спектром препаратов: ВВИГ, ритуксимаб, цитостатические средства, иммунодепрессанты, аТПО-р в случаях переключения с ромиплостима на элтромбопаг и наоборот.

Две линии предшествующей терапии и более были неэффективны у 14 пациентов из группы ромиплостима и у 5 — из группы элтромбопага, что в целом составило 33 % (см. табл. 1).

К началу терапии аТПО-р ряд пациентов продолжал получать КС (преднизолон в дозе 5–40 мг внутрь) в качестве сопутствующей терапии ИТП. При достижении целевого значения тромбоцитов на-

Таблица 2. Варианты предшествующего лечения (до начала применения ромиплостима и элтромбопага)

Предшествующее лечение	Ромиплостим, <i>n</i> (%)	Элтромбопаг, <i>n</i> (%)
Преднизолон	43 (100)	15 (100)
Внутривенный иммуноглобулин	5 (12)	1 (7)
Спленэктомия	7 (16)	3 (20)
Микофенолата мофетил	2 (5)	—
Интерферон- $\alpha 2b$	5 (12)	2 (13)
Ритуксимаб	3 (7)	—
Меркаптопурин	1 (2)	—
Циклофосфамид	4 (9)	—
Винкристин	2 (5)	—
Даназол	1 (2)	1 (7)
Элтромбопаг	3 (7)	—
Ромиплостим	—	4 (27)

Таблица 3. Эффективность терапии агонистами рецептора тромбопоэтина

Вариант ответа	Ромиплостим, Элтромбопаг,	
	n (%)	n (%)
Ответ получен	36 (84)	13 (87)
Отсутствие ответа	7 (16)	2 (13)
Стойкий ответ после отмены аТПО-р	4 (9)	1 (7)

чинали снижение дозы преднизолона с последующей полной отменой при уровне тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ромиплостим в стартовой дозе 1, 2 и 3 мкг/кг был назначен 30 (70 %), 12 (28 %) и 1 (2 %) пациенту соответственно. Начальная доза элтромбопага у всех 15 (100 %) больных составила 50 мг.

Тромбоцитарный ответ достигнут у 49 пациентов: у 36 (84 %) и 13 (87 %) из групп ромиплостима и элтромбопага соответственно. Данные по эффективности терапии аТПО-р представлены в табл. 3.

Полностью купировать геморрагические проявления, имевшиеся до начала терапии, удалось у 43 (88 %) больных, ответивших на лечение. У остальных 6 (12 %) пациентов удалось снизить их тяжесть до I степени.

Количество (медиана) тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и более было достигнуто к 3-й неделе терапии у пациентов, получавших ромиплостим, и к 4-й неделе у принимавших элтромбопаг. Число тромбоцитов оставалось на этом уровне на протяжении всего периода лечения в обеих группах.

Длительность (медиана) непрерывной терапии составила 61 нед. для ромиплостима и 46 нед. для элтромбопага, максимальный период применения аТПО-р — 257 и 139 нед. соответственно (см. табл. 1).

Медиана дозы ромиплостима и элтромбопага для поддержания достигнутого ответа составила 3,7 мкг/кг и 44 мг соответственно.

Резистентность к аТПО-р была зарегистрирована у 9 больных: 7 (16 %) из группы ромиплостима и 2 (13 %) из группы элтромбопага. В качестве следующей линии

терапии 3 из них была выполнена СЭ. Полученные данные по резистентности к проводимой терапии сопоставимы как с результатами многоцентровых рандомизированных исследований [14, 15], так и с исследованиями отдельных центров [6, 19, 20, 22].

Полностью отменить длительную предшествующую терапию КС удалось у 9 (90 %) пациентов из группы ромиплостима и у 5 (100 %) — из группы элтромбопага. Полученные данные по отмене сопутствующей терапии согласовываются с представленными результатами по снижению дозы или удачной попытке отмены лекарственных средств у больных, длительно получавших ромиплостим [14] и элтромбопаг [15].

После отмены аТПО-р у 4 пациентов, получавших ромиплостим, и 1 — элтромбопаг сохраняется стойкий ответ с уровнем тромбоцитов $72\text{--}272 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении 18–204 нед. без использования какой-либо терапии (табл. 4). Обращает на себя внимание, что у большинства этих больных аТПО-р использовались в качестве второй линии терапии, ответ достигался в основном при минимальных дозах препаратов при длительной непрерывной терапии (59–149 нед.).

Таким образом, у части резистентных к терапии пациентов удается достичь длительного стойкого ответа и, соответственно, клинической ремиссии заболевания без применения токсичных вариантов лекарственной терапии и/или хирургического лечения (СЭ). В последние годы появилось большое количество публикаций, посвященных возможности длительного поддержания тромбоцитарного ответа у пациентов с резистентным течением ИТП после прекращения лечения аТПО-р [14, 16–18].

При назначении ромиплостима наиболее частыми НЯ были головная боль, артралгия, дерматит, а также головокружение и слабость, зарегистрированные у 9 (21 %), 5 (12 %), 4 (9 %) и 2 (5 %) больных соответственно. Выраженность указанных выше явлений была минимальной, не зависела от длительности лечения и не требовала отмены или коррекции доз препаратов на протяжении всего периода терапии. У 4 пациентов наблюдалось появление и нарастание кожной сыпи в виде эксфолиативного дерматита с необходимостью назначения местной терапии и регрессом проявлений и жалоб в последующем (табл. 5).

Таблица 4. Клинико-гематологическая характеристика больных с устойчивым ответом, сохранявшимся после прекращения терапии агонистами рецептора тромбопоэтина

Показатель	Пациент				
	П.Л.	Ф.М.	С.Н.	Б.О.	А.Л.
Препарат	Элтромбопаг	Ромиплостим	Ромиплостим	Ромиплостим	Ромиплостим
Возраст, лет	64	32	57	57	52
Пол	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж
Длительность ИТП, годы	8	10	2	4	24
Спленэктомия	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Количество линий предшествующей терапии	1	1	1	1	2
Исходное количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	34	13	21	9	11
Диапазон доз до отмены	12,5–50 мг	1–2 мкг/кг	1–8 мкг/кг	1–3 мкг/кг	1–5 мкг/кг
Длительность терапии аТПО-р, нед.	84	67	59	117	149
Длительность ответа после отмены аТПО-р, нед.	53	204	108	18	126
Уровень тромбоцитов после отмены аТПО-р, $\times 10^9/\text{л}$	173–219	160–230	92–272	82–211	72–176

Таблица 5. Нежелательные явления терапии агонистами рецептора тромбопоэтина

Нежелательное явление	Больные, n (%)	
	Ромиплостим	Элтромбопаг
Головная боль	9 (21)	4 (27)
Артралгия	5 (12)	2 (13)
Дерматит	4 (9)	—
Головокружения	2 (5)	—
Слабость	2 (5)	—
Гепатотоксичность I–II степени	—	4 (27)
Тошнота	—	3 (20)

На фоне приема элтромбопага отмечались головная боль, признаки гепатотоксичности, тошнота, артралгия у 4 (27 %), 4 (27 %), 3 (20 %) и 2 (13 %) пациентов соответственно. Выявленные гепатобилиарные лабораторные отклонения характеризовались транзиторным повышением активности аланинаминотрансферазы до токсичности I–II степени в отсутствие клинических симптомов повреждения печени.

Во всех случаях проводилась коррекция лечения: от снижения дозы до кратковременной отмены препарата (максимальная продолжительность перерыва 2,5 нед.) с последующим восстановлением уровня без применения дополнительной лекарственной терапии (см. табл. 5).

Полученные нами результаты относительно развития НЯ в целом отражают данные литературы по безопасности применения аТПО-р при ИТП. Частота развития НЯ и степень их выраженности были сопоставимы с результатами рандомизированных исследований [14, 15].

Несомненный интерес представляет вероятность развития тромботических осложнений на фоне применения аТПО-р. У 2 (5 %) пациентов, получавших ромиплостим, и у 1 (6 %) — элтромбопаг развилось по одному эпизоду тромбоза. В связи с этим у 2 больных терапия была приостановлена, а у 1 — продолжена в минимальной дозе, позволяющей контролировать проявления геморрагического синдрома (табл. 6). Следует отметить, что у всех 3 пациентов терапия аТПО-р была длительной (34, 61 и 128 нед. соответственно) и имел место по крайней мере один фактор риска развития тромбоза, например артериальная гипертензия, курение или

ожирение, а также продолжительный прием КС на предшествующих этапах лечения. Пациентам с известной предрасположенностью к тромбозам лечение аТПО-р следует назначать с осторожностью. Этим больным необходимо тщательно наблюдать и подбирать дозу препаратов индивидуально с целью поддерживать минимальный уровень тромбоцитов, обеспечивающий стабильный гемостатический эффект.

В исследованиях, посвященных анализу результатов лечения больших групп пациентов, описаны редкие наблюдения развития тромботических событий, связанных с терапией аТПО-р. Так, у 19 (6,5 %) пациентов, длительно получавших ромиплостим, было зарегистрировано 25 случаев тромбозов; у 16 (5 %) пациентов, длительно принимавших элтромбопаг, развилось 20 подтвержденных тромбозомических событий [14, 15]. Таким образом, собственные данные по частоте развития тромбозов идентичны таковым зарубежных авторов.

Необходимо также сделать акцент на еще одном возможном эффекте при длительном применении аТПО-р, а именно отложении волокон ретикулина в костном мозге. В исследованиях с включением больших групп пациентов, получавших длительную терапию аТПО-р, не удалось обнаружить развитие или значимое прогрессирование фиброза костного мозга [14, 15, 28, 29].

Рутинная клиническая практика не предполагает гистологическое исследование образцов костного мозга у пациентов с ИТП. Поводом для проведения трепанобиопсии при использовании аТПО-р считается появление патологических изменений в крови. В связи с этим следует отметить, что ни у одного из пациентов, данные которых были включены в исследование, не было зарегистрировано изменений в лейкоцитарной формуле крови и не было показаний к исследованию костного мозга.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы. Терапия аТПО-р — эффективный метод второй и последующих линий терапии больных хронической ИТП. Ромиплостим и элтромбопаг обладают приемлемым профилем токсичности, развивающиеся осложнения характеризуются преимущественно легкой степенью тяжести, купируются при снижении дозы или кратковременной отмене препарата и не требуют полного отказа от

Таблица 6. Характеристика пациентов с тромбозами

Пациент (пол, возраст, масса тела)	Препарат и доза	Вид тромбоза	Длительность терапии ко времени развития тромбоза, нед.	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Дальнейшая терапия аТПО-р
Р.Э.Б. (женский, 73 года, 98 кг)	Ромиплостим 6 мкг/кг	Острая ишемия правой стопы	61	180	Продолжена, доза снижена до 2 мкг/кг/нед.
С.Л.Н. (женский, 56 лет, 79 кг)	Ромиплостим 2 мкг/кг	Восходящий мигрирующий тромбофлебит вен нижних конечностей	34	69	Отменена
П.Л.С. (женский, 65 лет, 102 кг)	Элтромбопаг 12,5 мг	Транзиторная ишемическая атака сосудов головного мозга	128	75	Отменена

лечения. При выявлении у больного ИТП факторов, связанных с риском развития тромбозов, необходим тщательный клинико-лабораторный мониторинг и модификация дозы аТПО-р, позволяющая стабилизировать количество тромбоцитов на минимальном для гемостатического эффекта уровне. Увеличение длительности приема ромиплостима и элтромбопага не сопровождается усилением уже имеющихся и/или развитием новых НЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные в совокупности с сообщениями других авторов позволяют рассматривать аТПО-р как важный элемент в алгоритме лечения больных хронической ИТП. Благодаря применению ромиплостима и элтромбопага можно существенно расширить диапазон лечебных возможностей при неэффективности препаратов первой и последующих линий терапии. Вместе с тем следует отметить, что в настоящее время выбор того или иного лечебного подхода осуществляется эмпирически, что может приводить к использованию необоснованных методов, отсутствию или потере ответа, а также возможности развития серьезных осложнений многократных попыток иммуносупрессивной терапии.

Учитывая вариабельность ответа на различные варианты терапии ИТП, а также высокую стоимость аТПО-р, актуальным и перспективным направлением становится поиск биологических маркеров ответа на лечение.

Необходима разработка новых направлений в алгоритме терапии ИТП с включением аТПО-р, позволяющих достигать максимальной пользы при минимальных рисках. В связи с этим в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России инициирована научно-исследовательская работа, нацеленная на выявление предикторов эффективности отдельных видов лечения ИТП, что позволит индивидуализировать терапию у этой гетерогенной группы пациентов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.И. Зотова, С.В. Грицаев.

Сбор и обработка данных: И.И. Зотова, Е.Р. Шилова, Н.А. Потихонова.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: И.И. Зотова, Е.Р. Шилова.

Подготовка рукописи: И.И. Зотова, С.В. Грицаев.

Окончательное одобрение рукописи: С.В. Грицаев, К.М. Абдулкадыров.

Административная поддержка: А.В. Четкин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168–86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386–93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
3. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г. и др. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология*. 2010;3:36–45. [Maschan AA, Rumyantsev AG, Kovaleva LG, et al. Guidelines of Russian expert council on diagnostic and therapy of patients with primary immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya*. 2010;3:36–45. (In Russ)]
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190–207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
5. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпурой) у взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(1):44–56. [Melikyan AL, Pustovaya EI, Tsvetaeva NV, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015;60(1):44–56. (In Russ)]
6. Ковалева Л.Г., Сафонова Т.И., Пустовая Е.И. и др. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. *Терапевтический архив*. 2011;4:60–5. [Kovaleva LG, Safonova TI, Pustovaya EI, et al. Clinical statistic data and evaluation of different methods of treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;4:60–5. (In Russ)]
7. Kuter DJ. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br J Haematol*. 2014;165(2):248–58. doi: 10.1111/bjh.12781.
8. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):4–13. doi: 10.1160/Th07-08-0513.
9. Nurden AT, Viallard JF, Nurden P, et al. New generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 2009;373(9674):1562–9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60255-5.
10. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoietin stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1672–81. doi: 10.1056/NEJMoa054626.
11. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9664):641–8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60402-5.
12. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395–403. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
13. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393–402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
14. Kuter DJ, Bussel JB, Newland AC, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;161(3):411–23. doi: 10.1111/bjh.122260.
15. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013;121(3):537–45. doi: 10.1182/blood-2012-04-425512.
16. Bussel JB, Rodeghiero F, Lyons R, et al. Sustained hemostatic platelet counts in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of treatment with the TPO receptor agonist romiplostim: report of 9 cases. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118(21): Abstract 3281.
17. Carpendo M, Cantoni S, Coccini V, et al. Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: an observational retrospective report in real life clinical practice. *Hematol Rep*. 2015;7(1):5673. doi: 10.4081/hr.2015.5673.
18. Mahevas M, Fain O, Ebbo M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol*. 2014;165(6):865–9. doi: 10.1111/bjh.12888.
19. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood*. 2011;118(16):4338–45. doi: 10.1182/blood-2011-03-340166.

20. Лисуков И.А., Масчан А.А., Шамардина А.В. и др. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы. Онкогематология. 2013;2:61–9.

[Lisukov IA, Maschan AA, Shamardina AV, et al. Immune thrombocytopenia: clinical manifestation and therapy response. The interim analysis of data from Russian registry of patients with primary immune thrombocytopenia and literature review. Onkogematologiya. 2013;2:61–9. (In Russ)]

21. Птушкин В.В., Миненко С.В., Биячуев Э.Р. и др. Лечение больных с резистентной иммунной тромбоцитопенией: обзор литературы и клинические наблюдения. Онкогематология. 2011;1:56–63. doi: 10.17650/1818-8346-2011-6-1-56-63.

[Ptushkin VV, Minenko SV, Biyachuev ER, et al. Treatment of patients with refractory immune thrombocytopenia: literature review and case report. Onkogematologiya. 2011;1:56–63. doi: 10.17650/1818-8346-2011-6-1-56-63. (In Russ)]

22. Kuter DJ, Macahiling C, Grotzinger KM, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. *Int J Hematol.* 2015;101(3):255–63. doi: 10.1007/s12185-014-1731-7.

23. Зотова И.И., Абдулкадыров К.М. Опыт применения ромиплостима при хронической иммунной тромбоцитопении, резистентной к предшествующей терапии. Гематология и трансфузиология. 2012;57(3):48–9.

[Zotova II, Abdulkadyrov KM. Experience in application of romiplostim in chronic immune thrombocytopenia resistant to prior therapy. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2012;57(3):48–9. (In Russ)]

24. Abdulkadyrov K, Zotova I. The effectiveness and safety of the thrombopoietin (TPO) receptor agonists in the treatment of adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) refractory to other treatments. *Haematologica.* 2013;98(Suppl 1): Abstract B1923.

25. Zotova I, Abdulkadyrov K. Romiplostim: efficacy and safety in patients with immune thrombocytopenia (ITP). Single center experience. *Haematologica.* 2014;99(Suppl 1): Abstract P614.

26. Zotova I, Gritsaev S, Shilova E, et al. Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of primary ITP: experience of application in clinical practice one medical center. *Haematologica.* 2016;101(Suppl 1): Abstract PB2091.

27. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, et al. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):79–87. doi: 10.1185/03007995.2011.644849.

28. Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up. *Haematologica.* 2014;99(5):937–44. doi: 10.3324/haematol.2013.098921.

29. Brynes RK, Orazi A, Theodore D, et al. Evaluation of bone marrow reticulatin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: data from EXTEND study. *Am J Hematol.* 2015;90(7):598–601. doi: 10.1002/ajh.24011.

