

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ: ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОБНОВЛЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА

Д.м. н А.А.Каюмов

Д.М.Ахмедова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр гематологии

Аннотация. Иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидными препаратами составляет первую линию лечения. Однако отсутствие ответа на эти агенты не редкость, а тактика ведения рефрактерных пациентов вызывает споры. Фактически, повседневная клиническая практика показывает, что, несмотря на текущие рекомендации, спленэктомия, которая в настоящее время считается подходящей терапией второго выбора, заменяется лечением агонистами рецепторов тромбopoэтина. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) представляет собой аутоиммунное заболевание, которое вызывает снижение количества циркулирующих тромбоцитов из-за разрушения селезенки и неспособности мегакариоцитов восстанавливать нормальное количество. Они повышают продукцию тромбоцитов мегакариоцитами. Использование одного из них, а именно элтромбопага, разрешено для пациентов с ИТП, рефрактерных к препаратам первой линии или спленэктомии, в течение последних 10 лет. В этом обзоре обобщен опыт применения элтромбопага при ИТП с уделением особого внимания эффективности и безопасности. Будут обсуждаться результаты клинических испытаний, а также будут рассмотрены исследования, проведенные в ходе повседневной клинической практики, поскольку они полезны для оценки потенциала препарата в реальных условиях. Также будет рассмотрено лечение нежелательных явлений и использование элтромбопага в определенных ситуациях. Описанный до сих пор опыт позволяет нам предположить, что элтромбопаг эффективно индуцирует восстановление числа тромбоцитов. Кроме того, недавние работы показали, что устойчивый ответ после прекращения лечения, который первоначально считался проблематичным, может быть возможен в немалом числе случаев. Профиль безопасности удовлетворительный, хотя пациентов с факторами риска тромбoэмболии следует лечить с осторожностью до тех пор, пока не будет полностью установлен протромботический риск, связанный с приемом элтромбопага. Таким образом, хотя для прояснения некоторых вопросов все еще необходимы более масштабные исследования, элтромбопаг может быть полезным альтернативным средством для пациентов с ИТП, рефрактерных к традиционному медикаментозному лечению или спленэктомии.

Иммунная тромбоцитопения. Иммунная тромбоцитопения (ИТП), ранее известная как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура до Виченцской

консенсусной конференции, представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся аномально низким числом циркулирующих тромбоцитов, $<100 \times 10^3$ /мкл, что способствует пурпуре, петехиям и эпизодам кровотечения. серьезность которых зависит от местоположения. Наиболее тяжелым проявлением является внутричерепное кровоизлияние, частота которого оценивается примерно в 1,4% у взрослых и 0,4% у детей, особенно когда количество тромбоцитов падает ниже 10×10^3 /мкл. Частота первичной ИТП у взрослых составляет 3,3 случая на 100 000 человек в год. Заболеваемость ИТП мультимодальна и имеет три пика у детей, молодых людей, женщин в возрасте 30-40 лет и пожилых людей. Механизмы, способствующие ИТП, довольно сложны и плохо изучены, хотя хорошо известно, что центральную роль играют антитромбоцитарные аутоантитела. Они появляются как следствие измененного Т-клеточного ответа, в котором Т-фолликулярные хелперные клетки селезенки участвуют в качестве индукторов пролиферации и дифференцировки аутореактивных В-клеток. Они продуцируют антитромбоцитарные аутоантитела, преимущественно изотипа иммуноглобулина (Ig)G, которые способны реагировать с рядом рецепторов тромбоцитов, в основном с гликопротеином (GP) IIb/IIIa и GPIb/IX, а также с GPV, GPIa/IIa или GPIV. Ранее ИТП определяли как острую, чаще у детей, или хроническую, когда состояние длилось более 6 мес, преимущественно у взрослых. Тем не менее, после вышеупомянутой консенсусной конференции, 1 ИТП был классифицирован как впервые диагностированный, стойкий или хронический в зависимости от продолжительности <3 месяцев, 3-12 месяцев или >12 месяцев соответственно.

Эффективность элтромбопага в клинических исследованиях ИТП. Первое испытание было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием II фазы с определением дозы. В исследовании приняли участие 118 пациентов в возрасте ≥ 18 лет, у которых в анамнезе была персистирующая (≥ 6 месяцев) или хроническая ИТП, количество тромбоцитов $<30 \times 10^3$ /мкл, и у которых были рецидивы в течение 3 месяцев после предыдущей терапии или были рефрактерны по крайней мере к одному традиционному лечению ИТП, включая спленэктомия. 36 пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1:1 для приема 30, 50, 75 мг элтромбопага в сутки или плацебо в течение 6 недель. Первичной конечной точкой эффективности было достижение количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^3$ /мкл на 43-й день после начала лечения. Элтромбопаг дозозависимо увеличивал скорость достижения этой цели: она составила 28% (медианное число тромбоцитов: 26×10^3 /мкл), 70% (128×10^3 /мкл) и 81% (183×10^3 /мкл) в группах больных, получавших 30, 50 и 75 мг в сутки соответственно, против 11% (16×10^3 /мкл) среди пациентов в группе плацебо. Среди пациентов, получавших две самые высокие дозы элтромбопага, более чем у 80% увеличилось количество тромбоцитов к 15-му дню: это увеличение позволило тромбоцитам приблизиться к нормальному диапазону и наблюдалось у 88% и 81% пациентов, получавших суточную дозу. 50 или 75 мг соответственно, при среднем

количестве тромбоцитов в пределах от 150×10^3 /мкл до 400×10^3 /мкл. Кроме того, в этих двух группах тромбоцитов осталось $>50 \times 10^3$ /мкл на протяжении всего курса лечения. Частота симптомов кровотечения соответственно варьировала, так как она снижалась во всех группах элтромбопага по мере увеличения числа тромбоцитов. Тем не менее, следует отметить, что среднее количество тромбоцитов возвращалось к исходному уровню через 2 недели после прекращения лечения. Кровотечение снова изменялось соответствующим образом и возвращалось к уровням, наблюдаемым до начала терапии, к 6-й неделе наблюдения после лечения. С другой стороны, следует отметить, что на ответ на элтромбопаг в когорте не влияла предшествующая спленэктомия. Однако применение сопутствующей терапии ИТП помогло улучшить ответ во всех группах, кроме той, в которую вошли пациенты, получавшие 75 мг элтромбопага в сутки. Наконец, исходное количество тромбоцитов $>15 \times 10^3$ /мкл были связаны с более высоким процентом ответивших на элтромбопаг во всех группах, кроме той, которая получала самую низкую дозу.

Результаты исследования по подбору дозы побудили начать новое исследование для оценки эффективности элтромбопага при ИТП при использовании суточной дозы 50 мг. Это была фаза III, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором использовались те же критерии включения, что и в предыдущем.

Фиброз костного мозга. При лечении элтромбопагом наблюдалось развитие или прогрессирование ретикулиновых волокон в костном мозге, что может быть результатом действия цитокинов (например, трансформирующего фактора роста- β). Первоначально исследование показало слабовыраженный ретикулиновый фиброз костного мозга у большинства пациентов с ИТП, получавших ТПО-РА (в том числе элтромбопаг), хотя число обследованных пациентов было довольно низким. Позднее образцы биопсии 117 участников исследования EXTEND выявили умеренный или выраженный ретикулиновый фиброз в костном мозге двух пациентов, один из которых вернулся к норме после выхода из исследования. 54. Наконец, в проспективном исследовании оценивалось влияние элтромбопага в долгосрочной перспективе (т.е. 2 года) на костный мозг у 93 пациентов с хронической ИТП и было обнаружено, что у 89% из них элтромбопаг не вызывал клинически значимого повышения уровня ретикулина в костном мозге. или образования коллагена. Однако эти исследования недостаточно убедительны, чтобы установить наличие фиброза костного мозга у пациентов, получающих элтромбопаг. Тем не менее рекомендуется перед началом терапии провести исследование мазка периферической крови для установления исходного уровня клеточных морфологических нарушений. После того, как доза элтромбопага определена, следует ежемесячно проводить общий анализ крови и, особенно, количество лейкоцитов. Если одно из этих периодических обследований выявляет незрелые или диспластические клетки, следует рассмотреть возможность исследования мазка периферической крови для выявления новых или ухудшения морфологических аномалий или цитопении. Если такие изменения

подтвердятся, прием элтромбопага следует прекратить, и рекомендуется биопсия костного мозга, включая окрашивание на предмет фиброза. Тем не менее, следует также учитывать тот факт, что несоблюдение диетических ограничений является более распространенной причиной потери ответа.

В заключение необходимо сказать, что частичная отмена элтромбопага настоятельно рекомендуется при увеличении числа тромбоцитов до $\geq 400 \times 10^9$ /л. В таких случаях введение элтромбопага следует приостановить до тех пор, пока число тромбоцитов не упадет ниже 150×10^9 /л. Затем терапию можно возобновить с более низкой дозы. 62, 64

Вывод. Таким образом, элтромбопаг все чаще используется в качестве терапии второй линии у пациентов с ИТП вместо других методов лечения или более агрессивных процедур, таких как спленэктомия. Результаты клинических испытаний и, что важно, повседневная клиническая практика позволяют предположить, что этот препарат эффективен, хорошо переносится и безопасен для восстановления количества тромбоцитов на уровне, достаточно высоком для предотвращения кровотечений. Тем не менее, все еще есть некоторые аспекты этой терапии, которые заслуживают особого внимания (т. е. актуальность связанного тромботического риска) и дальнейшего изучения, а также достижение и продолжительность устойчивого ответа после прекращения лечения. Таким образом, пациенты, получающие эту терапию, должны быть тщательно отобраны, и следует соблюдать осторожность, пока мы не получим более полное представление о поведении этого препарата.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Родегьеро Ф., Стази Р., Гернсхаймер Т. и соавт. Стандартизация терминологии, определений и критериев результатов при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у взрослых и детей: отчет международной рабочей группы. Кровь 2009; 113 : 2386–2393. [PubMed] [Академия Google]

2. Ламберт М.П., Гернсхаймер Т.Б. Клинические обновления при иммунной тромбоцитопении у взрослых. Кровь 2017; 129 : 2829–2835. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]

3. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Тяжелые кровотечения у взрослых и детей с первичной иммунной тромбоцитопенией: систематический обзор. Дж. Тромб Хемост, 2015 г.; 13 : 457–464. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]

4. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, et al. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура: современные концепции патофизиологии и лечения. Тромб Хемост 2008; 99 : 4–13. [PubMed] [Академия Google]

5. Аудиа С., Махевас М., Самсон М. и др. Патогенез иммунной тромбоцитопении. Аутоиммунная версия 2017 г.; 16 : 620–632. [PubMed] [Академия Google]