

## ЭЛТРОМБОПАГ ПРИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ: ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОБНОВЛЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА

*Д.м. н Каюмов А.А., Ахмедова Д. М.*

*Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр гематологии*

**Ключевые слова:** эффективность, элтромбопаг, иммунная тромбоцитопения, безопасность, агонисты рецепторов тромбopoэтина .

**Аннотация.** Иммунная тромбоцитопения (ИТП) представляет собой аутоиммунное заболевание, которое вызывает снижение количества циркулирующих тромбоцитов из-за разрушения селезенки и неспособности мегакариоцитов восстанавливать нормальное количество. 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. 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 тромбоэмболии 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  $10 \times 10^3$  /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.

**Первая линия лечения.** Первая линия лечения ИТП состоит из кортикостероидов. Традиционно препаратом выбора был преднизолон 2, обычно назначаемый ежедневно в дозе 1 мг/кг в течение 2–4 недель. Однако недавние клинические испытания показывают, что высокие дозы дексаметазона могут привести к увеличению частоты ремиссий в долгосрочной перспективе. Важно отметить, что данные недавнего метаанализа, охватывающего девять клинических испытаний, сравнивают дексаметазон в высоких дозах (1–3 цикла по 4 дня каждый, по 40 мг/сут) с Стандартный преднизолон (1 мг/кг/день в течение 2-4 недель с последующим постепенным снижением дозы) продемонстрировал, что, несмотря на отсутствие различий в

частоте ответа через 6 месяцев, у пациентов, принимавших дексаметазон, наблюдался более быстрый ответ тромбоцитов, а также наблюдалось меньше геморрагических осложнений в течение первых 10 дней лечения, а также более низкая частота нежелательных явлений, связанных с лечением (НЯ). Эти результаты привели несколько групп к выбору дексаметазона в качестве первого выбора для лечения ИТП, а новое исследование было направлено на сравнение трех циклов дексаметазона с стандартный преднизолон в настоящее время продолжается. С другой стороны, использование ритуксимаба вместе с дексаметазоном также оценивалось в нескольких исследованиях. Хотя были получены обнадеживающие результаты в отношении восстановления количества тромбоцитов, они были получены за счет неприемлемой токсичности, и необходимы дальнейшие исследования с привлечением достаточного количества пациентов и включая соответствующий период наблюдения для изучения полезности этой комбинации. Наконец, когда кровотечение угрожает жизни, а также когда требуется особенно быстрое увеличение числа тромбоцитов, в лечение можно включить внутривенные иммуноглобулины, обычно в дозе 1–2 г/кг в течение 3 дней.

**Вторая линия лечения:** агонисты рецепторов ТПО вместо спленэктомии. Спленэктомия, выполненная не менее чем через 6 месяцев после постановки диагноза ИТП, классически рассматривалась как второй выбор, когда традиционное лечение пациентов с глюкокортикоидами ранее не позволяло поддерживать приемлемое количество тромбоцитов в долгосрочной перспективе. Однако в повседневной медицинской практике практикующие врачи неохотно применяют эту практику из-за связанных с ней нежелательных побочных эффектов (например, инфекции, тромботические явления, легочная гипертензия и другие). Недавно было зарегистрировано значительное снижение использования спленэктомии в качестве второй линии лечения ИТП. Параллельно отмечается активный поиск новых агентов. Среди них становится все более очевидным, что агонисты так называемого рецептора ТПО (ТПО-R) особенно перспективны. ТРО-R, также называемый c-mpl, является членом надсемейства рецепторов гематopoэтического фактора роста, которые расположены на поверхности мегакариоцитов. ТРО взаимодействует с ТРО-R, тем самым обеспечивая мощный стимул для пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов. По этой причине использование ТПО-миметиков считалось перспективным для восстановления количества тромбоцитов у больных ИТП. Однако, хотя рекомбинантная ТПО преуспела в увеличении числа циркулирующих тромбоцитов, его введение было связано с появлением аутоантител, способных перекрестно реагировать с эндогенной ТПО. Как следствие, активность ТПО была нейтрализована, что впоследствии вновь

привело к тромбоцитопеническому состоянию. С тех пор были предприняты попытки создать агонисты ТРО-R (ТРО-RA), последовательность которых достаточно отличается от последовательности ТРО, чтобы избежать образования аутоантител против ТРО. Недавно стали доступны два из них, а именно ромиплостим и элтромбопаг (Revolade). В 2008 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США разрешило их использование у взрослых пациентов с хронической ИТП, у которых возник рецидив после спленэктомии и которые были невосприимчивы к другим видам лечения (например, кортикостероидам, иммуноглобулинам), а также у взрослых пациентов, которым противопоказана спленэктомия. В 2015 году использование элтромбопага было распространено на всех пациентов с хронической ИТП старше 1 года, если они не реагировали на традиционное медикаментозное лечение или спленэктомию. Стоит отметить, что в реальной клинической практике ТРО-РА, похоже, заменяют спленэктомию, несмотря на рекомендации в текущих опубликованных руководствах, хотя вопрос о том, действительно ли эти препараты являются лучшей альтернативой, все еще остается предметом обсуждения. Целью настоящего обзора является обновление информации об эффективности и безопасности элтромбопага при ИТП, а подробная информация о результатах его применения в клинических исследованиях, о которых сообщалось до сих пор, и в повседневной клинической практике будет представлена ниже.

**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  $\geq 18$  лет, у которых в анамнезе была персистирующая ( $\geq 6$  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 спленэктомию. 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:  $26 \times 10^3$  /мкл), 70% ( $128 \times 10^3$  /мкл) и 81% ( $183 \times 10^3$  /мкл) в группах больных, получавших 30, 50 и 75 мг в сутки соответственно, против 11% ( $16 \times 10^3$  /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  $150 \times 10^3$  /мкл до  $400 \times 10^3$  /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- $\beta$ ). 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  $150 \times 10^9$  /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 ]