

Агонисты рецептора тромбопоэтина в лечении хронической резистентной первичной иммунной тромбоцитопении: эффективность и безопасность в повседневной клинической практике

В.В. ПТУШКИН^{1,2,3}, О.Ю. ВИНОГРАДОВА^{1,2,3}, М.М. ПАНКРАШКИНА^{1,2,4}, М.В. ЧЕРНИКОВ^{1,4},
Е.Г. АРШАНСКАЯ^{1,2}, Н.Е. ТКАЧЕНКО²

¹ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия;

³ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава Российской Федерации, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, Москва, Россия;

⁴Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования: анализ долговременной эффективности и безопасности применения агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (АТР) у взрослых пациентов с резистентной первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В статье проанализированы результаты длительного применения АТР в условиях реальной клинической практики у 138 больных (40 мужчин и 98 женщин), медиана возраста которых на момент начала терапии составила 59 (18–86) лет. Применялись два препарата АТР – ромиплостим (100 пациентов) и элтромбопаг (38 пациентов).

Результаты. В течение первого месяца терапии медиана содержания тромбоцитов в группе ромиплостима увеличилась с $17 \cdot 10^9/\text{л}$ до $60 \cdot 10^9/\text{л}$ ($9\text{--}600 \cdot 10^9/\text{л}$), а элтромбопага – с $16 \cdot 10^9/\text{л}$ до $56 \cdot 10^9/\text{л}$ ($9\text{--}400 \cdot 10^9/\text{л}$). Минимальный ответ (достижение содержания тромбоцитов более $30 \cdot 10^9/\text{л}$) достигнут в 92% случаев в обеих группах. Частичный ответ (достижение содержания тромбоцитов более $50 \cdot 10^9/\text{л}$) достигнут у 91 и 84% больных в группах ромиплостима и элтромбопага соответственно. Частота достижения полного ответа – повышение содержания тромбоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ – отмечена несколько чаще в группе ромиплостима – 69% против 47% в группе элтромбопага ($P=\text{NS}$).

Большая часть больных демонстрировали длительный стабильный эффект в виде увеличения содержания тромбоцитов крови до безопасного уровня на протяжении месяцев и лет лечения АТР. Достижение как минимум частичной ремиссии на протяжении 3 мес и более составило 70 и 71% в группах ромиплостима и элтромбопага соответственно. Из всех пациентов, которым инициировано назначение АТР, продолжают терапию ромиплостимом 51%, элтромбопагом 39%. Основной причиной не продолжать исходно эффективную терапию являлось: утрата тромбоцитарного ответа, токсичность, снятие с лечения (отмена с сохранением ремиссии) и смерть пациентов.

Переносимость препаратов при длительном приеме оказалась удовлетворительной. Чаще всего встречались головная боль, боли в костях, тромбозы, повышение артериального давления, петехиальные геморрагические высыпания. Суммарная частота осложнений практически не различалась между группами, получавшими ромиплостим и элтромбопаг, – 15,6 и 15,8% соответственно.

Заключение. Длительное применение АТР у пациентов с резистентной хронической ИТП является эффективным и в значительной степени безопасным вариантом лечения.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, стимуляторы рецепторов тромбопоэтина, ромиплостим, элтромбопаг.

Thrombopoietin Receptor Agonists in the Treatment of Chronic Resistant Primary Immune Thrombocytopenia: Efficacy and Safety Data in Real Clinical Practice

V.V. PTUSHKIN^{1,2,3}, O.Yu. VINOGRADOVA^{1,2,3}, M.M. PANKRASHKINA^{1,2,4}, M.V. CHERNIKOV^{1,4}, E.G. ARSHANSKAYA^{1,2},
N.E. TKACHENKO²

¹The City Clinical Hospital named after S.P. Botkin Moscow Department of Health, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russia;

³Russian National Medical Research University named after N.I. Pirogov, Russian Federation Ministry of Health. Department of Hematology, Oncology and Radiation Therapy, Moscow, Russia;

⁴Healthcare and Medical Management Research Institute of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Objective: To analyze the long-term efficacy and safety of ATR in adult patients with primary resistant ITP in real-world clinical practice.

Materials and methods. The article contains long-term results analysis of ATR application under real clinical practice conditions in 138 patients (40 men and 98 women) whose median age at the beginning of therapy was 59 (18–86) years. Two ATR medicines—romiplostim (100 patients) and eltrombopag (38 patients) were used.

Results. During the first month of therapy, the median platelet count in the romiplostim group increased from $17 \cdot 10^9 / \text{L}$ to $60 \cdot 10^9 / \text{L}$ ($9\text{--}600 \cdot 10^9 / \text{L}$), and the eltrombopag from $16 \cdot 10^9 / \text{L}$ to $56 \cdot 10^9 / \text{L}$ ($9\text{--}400 \cdot 10^9 / \text{L}$). The minimal response (reaching platelet counts over $30 \cdot 10^9 / \text{L}$) was achieved in 92% of cases in both groups. Partial response (achievement of platelet count more than $50 \cdot 10^9 / \text{L}$) was

achieved in 91 and 84% of patients in the rhombostim and eltrombopag groups, respectively. The frequency of complete response (an increase in platelet counts above $100 \cdot 10^9 / L$) was noted somewhat more often in the rhombostim group-69% compared to 47% in the eltrombopag group ($P = NS$). Most patients demonstrated a long-term stable effect in the form of an increase in blood platelet count to a safe level during months and years of ATR treatment. The achievement of at least partial remission for 3 months or more was 70 and 71% in romiplostim and eltrombopag groups, respectively. Patients who started ATR-therapy are currently continuing treatment: 51% - in romiplostim group and in eltrombopag group-39%. The main reason of discontinuation the initially effective therapy were the loss of platelet response, toxicity, withdrawal from treatment (withdrawal with preservation of remission) and patients death. The tolerability of drugs with long-term admission was satisfactory. The most common AE were headache, bone pain, thrombosis, increased blood pressure and petechial hemorrhagic eruptions. The overall incidence of complications did not differ significantly between the romiplostim and eltrombopag groups -15.6 and 15.8%, respectively.

Conclusion. Long-term ATR-therapy using in patients with resistant chronic ITP is an effective and largely safe treatment option.

Keywords: immune thrombocytopenia, ITP, stimulators of thrombopoietin receptors, romiplostim, eltrombopag.

АТР – агонисты тромбopoэтиновых рецепторов

ИТП – иммунная тромбоцитопения

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или иммунная тромбоцитопения (ИТП), является аутоиммунным заболеванием, которое встречается примерно у 1 из 10 000 человек и проявляется относительно глубокой изолированной тромбоцитопенией с той или иной выраженностью геморрагического синдрома, как правило, пропорционально степени тромбоцитопении. Первичная ИТП представляет собой гетерогенное заболевание, в патофизи-

зиологической основе которого лежит формирование аутоантител к гликопротеинам мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов (обнаруживаются только в 60% случаев [1]), активация Т-клеток, утрата толерантности в Т- и В-клетках и формирование цитотоксических Т-клеток [2]. Картина костного мозга при ИТП, свидетельствующая о морфологических изменениях мегакариоцитов, поддерживает гипотезу о том, что это заболевание может возникать в результате нарушений мегакариопоэза и тромбоцитопоэза [3].

ИТП является диагнозом исключения, и дифференциальная диагностика включает в себя широкий круг заболеваний (псевдотромбоцитопению, тромбоцитопению, индуцированную лекарственными препаратами, тромбоцитопению при микроангиопатии и инфекции, снижение продукции тромбоцитов костным мозгом, врожденную тромбоцитопению и др.), являющихся причинами тромбоцитопении. Первичную (идиопатическую) ИТП следует отличать от вторичной, связанной с другими заболеваниями, такими как системная красная волчанка, хронический лимфолейкоз, лимфомы, вирус иммунодефицита человека и гепатит С.

Лечение ИТП можно условно разделить на экстренное и плановое поддерживающее. Целью экстренной терапии является быстрое восстановление безопасного уровня тромбоцитов у пациента с активным кровотечением, высоким риском кровотечения или необходимостью оперативного вмешательства. При этом приоритет отдается скорости действия с меньшим вниманием к стойкости ответа, удобству для пациента или долговременной безопасности. Длительная поддерживающая терапия, напротив, ставит приоритетом достижение стабильного тромбоцитарного ответа при минимизировании долгосрочной токсичности, связанной с лечением. В последние годы основой длительной поддерживающей терапии при лечении хронической резистентной иммунной тромбоцитопении становятся агонисты тромбopoэтиновых рецепторов (АТР) – ромиплоstim и элтромбопаг. Оба препарата стимулируют рецепторы к тромбopoэтину на мембране мегакариоцитов и тромбоцитов, оказывая антиапоптотическое и стимулирующее действие, что способствует увеличению продукции тром-

Сведения об авторах:

Пушкин Вадим Вадимович – д.м.н, проф., зам. главного врача по гематологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» ДЗМ, проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ России, зав. отделом кооперированных исследований гематологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и лучевой терапии им. Дмитрия Рогачева» МЗ России

Виноградова Ольга Юрьевна – д.м.н, руководитель Московского городского гематологического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» ДЗМ, проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ России, г.н.с. отдела кооперированных исследований гематологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и лучевой терапии им. Дмитрия Рогачева» МЗ России

Панкрашкина Мария Михайловна – к.м.н., врач-гематолог Московского городского гематологического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, н.с. отдела кооперированных исследований гематологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и лучевой терапии им. Дмитрия Рогачева» МЗ России, врач-методист организационно-методического отдела по гематологии Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Черников Михаил Валерьевич – программист организационно-методического отдела по гематологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

Аршанская Евгения Григорьевна – к.м.н., врач-гематолог Московского городского гематологического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, н.с. отдела кооперированных исследований гематологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и лучевой терапии им. Дмитрия Рогачева» МЗ России

Контактная информация:

Ткаченко Наталья Евгеньевна – н.с. отдела кооперированных исследований гематологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и лучевой терапии им. Дмитрия Рогачева» МЗ России; тел.:+7(916)326-40-41

боцитов. Препараты показали свою высокую эффективность в ряде клинических исследований у пациентов с резистентной первичной ИТП как со спленэктомией, так и без нее [4, 5]. В то же время продолжительность клинических исследований, как правило, ограничена несколькими месяцами, поэтому вопрос долговременной эффективности и токсичности препаратов этой группы во многом остается открытым.

Цель исследования состояла в анализе долговременной эффективности применения АТР у взрослых пациентов с резистентной первичной ИТП в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В исследование включено 138 пациентов с первичной ИТП (40 мужчин – 29% и 98 женщин – 71%), медиана возраста которых на момент начала терапии агонистами тромбopoэтина составила 59 (18–86) лет (табл. 1), а на момент постановки диагноза 52 (1–86) года. Медиана времени с момента диагностики заболевания до начала терапии агонистами тромбopoэтиновых рецепторов составила 29 (1–383) мес. Как минимум 1 линию лечения (чаще всего кортикостероиды) получили практически все пациенты, а 2 и более линий – 24 (17%) больных. Спленэктомию перенесли 22 (16%) пациента. Остальные пациенты имели противопоказания для удаления селезенки или отказывались от данной лечебной опции. Часть больных в качестве терапии 2-й линии получали ритуксимаб, даназол, интерферон и др. – подробные данные представлены в табл. 1.

Основным показанием для начала лечения АТР являлось сохранение глубокой тромбоцитопении и геморрагических проявлений, несмотря на множественные курсы терапии кортикостероидами, спленэктомию и применение иммуносупрессантов. В нашей клинической практике применялись два АТР – ромиплостим и элтромбопаг. Начальная доза ромиплостима составила 1 мкг/кг, препарат назначался еженедельно подкожно с постепенным повышением дозы до 10 мкг/кг в случае неудачи терапии. Элтромбопаг применялся перорально 1 раз в день в дозе 50 мг с последующим ее повышением в случае отсутствия эффекта до

75 мг. Пациенты переходили на терапию ромиплостимом или элтромбопагом случайным образом.

Статистическая оценка данных для показателей, характеризующих эффективность терапии в исследовании, проводилась при помощи точного метода расчета критерия χ^2 Пирсона с использованием таблиц сопряженности признаков, также использовали графические методы оценки (построение диаграмм).

Длительность терапии охарактеризована при помощи методов описательной статистики. Для межгруппового сравнения данного показателя использован непараметрический критерий Манна–Уитни. Графические методы оценки включали в себя построение диаграмм размаха и рассеивания, а также гистограмму распределения пациентов по длительности терапии в неделях.

Результаты

В общей сложности ромиплостим назначен 100 пациентам: 30 мужчин (30%) и 70 женщин (70%). Элтромбопаг получали 38 больных: 10 мужчин (26%) и 28 женщин (74%). Подробная характеристика групп пациентов представлена в табл. 2.

Медиана возраста на дату начала лечения ромиплостимом составила 59 (18–79) лет, а элтромбопагом – 60 (19–86) лет. Медиана возраста на момент постановки диагноза в данных группах составила 53 (1–79) и 51 (8–86) год соответственно. Медиана времени от момента диагностики заболевания до начала терапии ромиплостимом составила 31 (1–383) мес, так же как и в группе приема элтромбопага 31 (1–299) мес.

Все пациенты до назначения ромиплостима в качестве терапии 1-й линии получали кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон). В группе элтромбопага 1-ю линию лечения кортикостероидами получили 37 (97%) из 38 пациентов. В связи с наличием противопоказаний к терапии глюкокортикоидами 1 пациент получал в качестве начального лечения даназол. У 19 (19%) больных ИТП до назначения ромиплостима проведено более 2 линий терапии: ритуксимаб, иммуноглобулины, циклофосфамид, интерферон- α и винкристин (см. табл. 2). Среди пациентов, полу-

Таблица 1. Характеристика пациентов с первичной ИТП, получающих терапию АТР

Показатель	n=138
Мужчины/женщины, n (%)	40 (29) / 98 (71)
Медиана возраста постановки диагноза, лет	52 (1–86)
Медиана возраста на дату начала терапии, лет	59 (18 – 86)
Медиана времени с момента постановки диагноза до начала терапии, мес	29 (1 – 383)
Медиана количества тромбоцитов на начало терапии, $\cdot 10^9/\text{л}$	16 (1 – 48)
Количество ранее проведенных линий терапии ИТП, n (%)	138 (100)
1	114 (83)
>1	24 (17)
Ранее проведенная терапия ИТП, n (%)	135 (98)
ГКС (преднизолон, дексаметазон)	4 (3)
Ритуксимаб	2 (1,5)
Внутривенный Ig	1 (<1)
Циклофосфамид	1 (<1)
Интерферон	1 (<1)
Даназол	1 (<1)
Винкристин	
Спленэктомия, n (%)	22 (16)

Примечание. Здесь и в табл. 2: ГКС – глюкокортикостероиды, Ig – иммуноглобулин.

Таблица 2. Характеристика пациентов с первичной ИТП, получающих терапию ромиплостимом и элтромбопагом

Показатель	Ромиплостим (n=100)	Элтромбопаг (n=38)
Мужчины/женщины, n (%)	30 (30)/70 (70)	10 (26)/28 (74)
Медиана возраста на момент постановки диагноза, лет	53 (1–79)	51 (8 – 86)
Медиана возраста на дату начала терапии, лет	59 (18 – 79)	60 (19 – 86)
Медиана времени с возраста постановки диагноза до возраста начала терапии АТР, мес	31 (1 – 383)	31 (1 – 299)
Медиана количества тромбоцитов на начало терапии, $\cdot 10^9/\text{л}$	17 (1 – 48)	16 (2 – 48)
Количество ранее полученных линий терапии ИТП, n (%)	100 (100)	38 (100)
1	81 (81)	33 (87)
>1	19 (19)	5 (13)
Ранее проводившаяся терапия ИТП, n (%)	100 (100)	37 (97)
ГКС (преднизолон, дексаметазон)	4 (4)	–
Ритуксимаб	2 (2)	–
Внутривенный Ig	1 (1)	–
Циклофосфамид	1 (1)	–
Интерферон- α	1 (1)	–
Даназол	–	–
Винкристин	–	1 (2,6)
Спленэктомия, n (%)	16 (16)	6 (16)

Таблица 3. Характеристика длительности терапии и применяемой дозы ромиплостима и элтромбопага

Показатель	Ромиплостим (n=100)	Элтромбопаг (n=38)
Медиана (интервал) длительности терапии, нед	105 (2–408)	74 (4 – 280)
Медиана (интервал) средней недельной дозы	4 (1–10) мкг/кг	50 (25–75) мг
Медиана (интервал) максимальной недельной дозы	6 (1–12) мкг/кг	50 (25–100) мг

Таблица 4. Характеристика частоты и скорости достижения ответа при терапии ромиплостимом и элтромбопагом

Показатель	Ромиплостим (n=100)	Элтромбопаг (n=38)
Частота достижения минимального ответа (уровень тромбоцитов $> 30 \cdot 10^9/\text{л}$), n (%)	92 (92)	35 (92)
Медиана (интервал) достижения минимального ответа, нед	4 (1–40)	5 (1–26)
Частота достижения частичного ответа (уровень тромбоцитов $> 50 \cdot 10^9/\text{л}$), n (%)	91 (91)	32 (84)
Медиана (интервал) достижения частичного ответа, нед	4 (1–40)	5 (1–34)
Частота достижения полного ответа (уровень тромбоцитов $> 100 \cdot 10^9/\text{л}$), n (%)	69 (69)	18 (47)
Медиана (интервал) достижения полного ответа, нед	9 (1–38)	6 (1–18)

чавших ромиплостим, спленэктомия в анамнезе выполнена у 16 (16%) больных, а в группе элтромбопага – у 6 (16%) пациентов. Как показано в **табл. 2**, обе группы пациентов оказались сопоставимы по указанным характеристикам.

Начальный уровень тромбоцитов при назначении агонистов тромбопоэтина для всех пациентов с первичной ИТП составил $16 \cdot 10^9/\text{л}$ (1–48 $\cdot 10^9/\text{л}$). Значимых различий между группами ромиплостима – $17 \cdot 10^9/\text{л}$ (1–48 $\cdot 10^9/\text{л}$) и элтромбопага – $16 \cdot 10^9/\text{л}$ (2–48 $\cdot 10^9/\text{л}$) не отмечалось (**см. табл. 2**). Медиана длительности применения терапии АТР составила 105 (2–408) нед для ромиплостима и 74 (4–280) нед для элтромбопага. Данные, характеризующие длительность терапии, представлены в **табл. 3**.

Большая длительность применения ромиплостима определялась опережающим выходом препарата на фармацевтический рынок РФ и большей стабильностью эффекта.

В течение первого месяца терапии медиана содержания тромбоцитов в группе ромиплостима увеличилась с $17 \cdot 10^9/\text{л}$ до $60 \cdot 10^9/\text{л}$ (9–600 $\cdot 10^9/\text{л}$), а элтромбопага с $16 \cdot 10^9/\text{л}$

до $56 \cdot 10^9/\text{л}$ (9–400 $\cdot 10^9/\text{л}$). Минимальный ответ (достижение содержания тромбоцитов более $30 \cdot 10^9/\text{л}$) достигнут в 92% случаев в обеих группах (у 92 пациентов в группе ромиплостима и 35 в группе элтромбопага) с тенденцией достижения более быстрого ответа в первой группе.

Частота достижения минимального ответа не зависела от уровня исходной тромбоцитопении, и пациенты с глубоким снижением содержания тромбоцитов (менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$) и с пограничным снижением $10\text{--}20 \cdot 10^9/\text{л}$ или $20\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$ одинаково успешно отвечали на лечение препаратами АТР (**см. табл. 3**).

Частичный ответ (достижение содержания тромбоцитов более $50 \cdot 10^9/\text{л}$) получен у 91% (n=91) и 84% (n=32) больных в группах ромиплостима и элтромбопага при медиане периода времени достижения безопасного уровня тромбоцитов 4 (1–40) и 5 (1–26) нед соответственно. Динамика достижения ответа на фоне проводимой терапии АТР представлена на **рис. 1**.

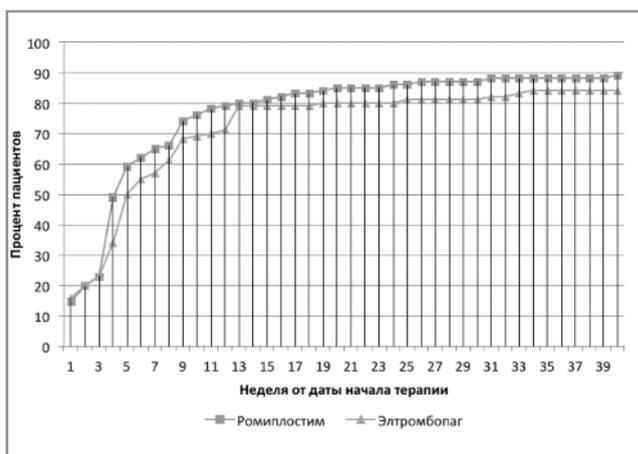
Частота достижения полного ответа – повышение содержания тромбоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ также чаще наблю-

Таблица 5. Результаты терапии (достижение частичного ответа) ромиплостимом и элтромбопагом больных с первичной ИТП в зависимости от характеристики пациентов в начале терапии АТР (в %)

Показатель характеристики	Ромиплостим (n=100)	Элтромбопаг (n=38)
Мужчины / женщины	93/90	90/82
Возраст постановки диагноза, лет: $\geq 65 / < 65$	88/92	89/83
Возраст на дату начала терапии, лет: $\geq 65 / < 65$	93 / 90	83 / 85
Время с даты диагноза до даты начала терапии, мес: $\leq 12 / > 12$	92/89	85/84
Количество тромбоцитов на начало терапии, $\cdot 10^9 / л$:		
0 – 10	70	100
11 – 20	92	75
21 – 30	95	78
31 – 40	100	100
41 – 50	100	100
Количество ранее полученных линий терапии ИТП: 1/>1	91/ 89	82/100
Спленэктомия в анамнезе: есть / нет	81/93	83/84

Таблица 6. Результаты терапии ромиплостимом и элтромбопагом больных с первичной ИТП [n (%)]

Показатель	Ромиплостим (n=100)	Элтромбопаг (n=38)
Продолжают терапию тем же препаратом АТР	51 (51)	15 (39)
Сняты с терапии ромиплостимом/ элтромбопагом	49 (49)	23 (61)
Причины отмены, n (% от снятых с терапии):		
Завершили терапию в ремиссии, контроль ремиссии	15 (15)	7 (18)
Резистентность: отсутствие ответа	6 (6)	4 (10)
Резистентность: потеря ответа	25 (25)	8 (21)
Отказ от терапии	1 (1)	–
Нежелательные явления	2 (2)	1 (3)
Смерть	–	3 (8)

**Рис. 1. Частота достижения частичного ответа ($Tr > 50 \cdot 10^9 / л$) на фоне терапии ромиплостимом и элтромбопагом.**

далось в группе ромиплостима – 69% ($n=69$) против 47% ($n=18$) в группе элтромбопага (табл. 4). Анализ с использованием критерия χ^2 Пирсона в абсолютных числах показал, что различия по частоте достижения полного ответа статистически значимы ($p=0,0187$). Динамика достижения полного ответа и его общая частота у пациентов, получавших ромиплостим и элтромбопаг, представлена на рис. 2.

Частота достижения максимального ответа на терапию при применении обоих препаратов представлена на рис. 3.

Выполненная спленэктомия в анамнезе, т.е. большая резистентность тромбоцитопении, не помешала высокому лечебному действию агонистов тромбопоэтина. Эффективность ромиплостима (достижение как минимум частичного ответа) составила 81%, а для элтромбопага этот показатель составил 83% (табл. 5). В группе больных без спленэктомии эффективность ромиплостима была несколько выше и составила 93%, а в группе элтромбопага – 84%.

Наличие 2 и более линий терапии в анамнезе, т.е. также более резистентное течение заболевания, принципиально не повлияло на эффективность лечения ромиплостимом – 91% у получивших 1 линию терапии, и 89% – у получивших 2 линии и более. Достижение частичного ответа у пациентов, получающих элтромбопаг после проведения множественных линий терапии в анамнезе, наблюдалось несколько реже (82% vs 100% соответственно), однако эти различия статистически не значимы. Пол пациентов, возраст (более 65/менее 65 лет), длительность анамнеза заболевания не оказывали принципиального влияния на результативность лечения (см. табл. 5).

Большая часть больных демонстрировали длительный стабильный эффект в виде увеличения содержания тромбоцитов в крови до безопасного уровня на протяжении нескольких месяцев и лет лечения АТР. Достижение и удержание частичной ремиссии и более выраженного ответа на протяжении как минимум 3 мес составило 70 и 71% в группах ромиплостима и элтромбопага соответственно. При этом пациенты испытывали значительные колебания количества тромбоцитов на фоне терапии, что требовало модификации дозы. Начальная доза ромиплостима составляла

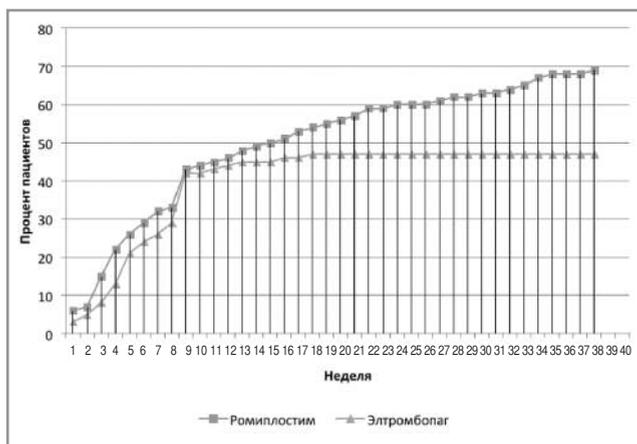


Рис. 2. Частота достижения полного ответа ($Tr > 100 \cdot 10^9/\text{л}$) на фоне терапии ромиплостимом и элтромбопагом.

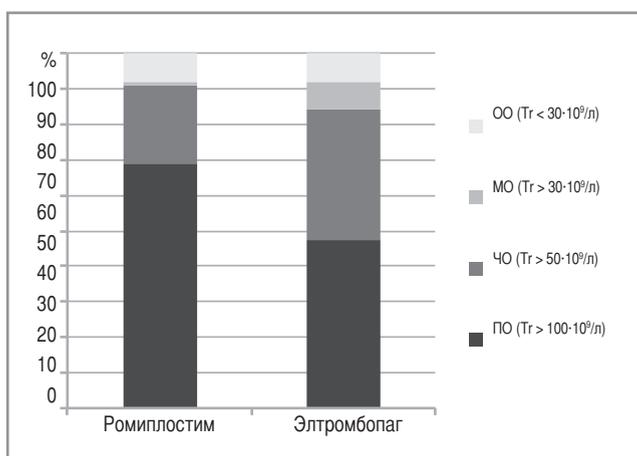


Рис. 3. Частота достижения максимального ответа на терапию у пациентов с первичной ИТП, получавших ромиплостим и элтромбопаг.

1 мкг/кг в неделю с последующими изменениями дозы, определяющимися тромбоцитарным ответом. Изменения дозы были достаточно частыми, и последующие дозы могли варьировать в широких пределах у одного и того же пациента. Медиана средней недельной дозы составила 4 (1–10) мкг/кг, а медиана максимальной недельной дозы составила 6 (1–12) мкг/кг. Медиана ежедневной дозы элтромбопага составила 50 мг (25–75 мг), как и максимальной: 50 мг (25 – 100 мг; см. табл. 3).

Часть пациентов, достигнув хороших показателей содержания тромбоцитов в крови, через некоторое время утрачивала терапевтический эффект даже при применении максимальных доз АТР. Из всех пациентов, которым инициировано назначение АТР, около половины продолжают терапию первоначальным препаратом. Эта величина несколько выше у пациентов, получавших ромиплостим, – 51% против 39% у получавших элтромбопаг. Основной причиной прекращения исходно эффективной терапии являлись утрата тромбоцитарного ответа, токсичность, снятие с лечения (отмена с сохранением ремиссии) и смерть пациентов. Часть пациентов, утративших тромбоцитарный ответ, продолжила терапию АТР с добавлением небольшой дозы глюкокортикоидов.

В итоге терапия ромиплостимом отменена у 49 (49%), а терапия элтромбопагом – у 23 (61%) больных. Отмена пре-

парата в связи с отсутствием ответа или утратой эффективности потребовалась 31 (31%) пациенту, получавшему ромиплостим, и 12 (31%) получавшим элтромбопаг. Основными вариантами терапии «спасения» послужили: перевод на альтернативный АТР, назначение ритуксимаба или иммунодепрессантов, выполнение спленэктомии. Часть больных прекратили лечение на фоне достижения ремиссии для дальнейшего наблюдения без терапии: 15 (15%) в группе ромиплостима и 7 (18%) пациентов из группы элтромбопага. Двум (2%) пациентам отменили ромиплостим из-за развития нежелательных явлений, по той же причине состоялась отмена элтромбопага у 1 (3%) больного. В одном случае снятие с терапии ромиплостимом произошло из-за отказа пациента от получения дальнейшего лечения. В 3 случаях элтромбопаг отменили из-за гибели пациентов, причиной смерти 2 из которых явились тромботические и тромбоэмболические осложнения и в третьем случае гибель пациента произошла вследствие развития кардиальных проблем. Подробно данные представлены в табл. 6.

Назначение альтернативного АТР в большинстве случаев оказалось эффективным. Переключение 7 пациентов с элтромбопага на монотерапию ромиплостимом привело к 100% эффекту терапии. Переход с ромиплостима на элтромбопаг у 15 больных позволил добиться ответа в 53% случаев, однако у пятерых из них препарат работал лишь в комбинации с кортикостероидами.

Переносимость препаратов при длительном приеме была удовлетворительной. Подавляющее большинство осложнений носило не выраженный характер и не требовало отмены ромиплостима или элтромбопага. Чаще всего встречались головная боль, боли в костях, тромбозы, повышение артериального давления, петехиальные геморрагические высыпания. Суммарная частота осложнений практически не различалась между группами, получавшими ромиплостим и элтромбопаг, – 15,6 и 15,8% соответственно.

Обсуждение

В настоящее время в мире продолжается глобальная программа фармаконаблюдения для полного понимания эффективности, а также реальных и потенциальных неблагоприятных событий, связанных с долгосрочным использованием АТР. В нашем центре эта группа препаратов применяется с 2009 г. [8]. За это время накоплен значительный опыт, позволяющий провести аналогичный анализ их использования в условиях реальной клинической практики. Полученные в настоящем исследовании результаты еще раз подтверждают высокую эффективность АТР у пациентов с первичной резистентной ИТП. Подавляющее большинство наших больных (92%) достигли минимального, а в дальнейшем – частичного ответа (91% в группе ромиплостима и 82% в группе элтромбопага). Это означает, что пациенты получают возможность работать, осуществлять ежедневные практические дела без риска кровотечения. Ограничения при частичной ремиссии могут касаться лишь травмоопасной работы и контактных видов спорта. Но и полные ремиссии, обеспечивающие безопасность любого вида деятельности и оперативных вмешательств – содержание тромбоцитов в крови более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ – достигнуты у большинства пациентов – 63% для всей группы (69 и 47% в подгруппах ромиплостима и элтромбопага соответственно).

Эти результаты соответствуют полученным ранее в рамках контролируемых клинических исследований. В двух плацебо-контролируемых рандомизированных ис-

следованиях III фазы АТР (ромиплостим) использовался у 63 пациентов с резистентной ИТП, перенесших спленэктомию, и у 62 пациентов без спленэктомии [4]. Терапия ромиплостимом была эффективна (достижение как минимум частичной ремиссии) у 79 и 88% пациентов с/без спленэктомии соответственно. Сходные данные опубликованы по результатам исследования EXTEND по применению элтромбопага [6]. Стабильный длительный ответ (содержание тромбоцитов выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$ на протяжении более половины времени наблюдения) отмечался у 62% пациентов. В нашем исследовании длительный стабильный эффект (успешное продолжение терапии первоначальным АТР или его отмена с сохранением ремиссии) наблюдали у 70% (51+19%) пациентов, принимавших ромиплостим, и у 61% (37+24%) пациентов, принимавших элтромбопаг.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McMillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost.* 2003;1:485-91.
2. Olsson B, Andersson PO, Jernas M et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med.* 2003; 9:1123-4.
3. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103:500-6.
4. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2008; 371:395-403.
5. Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study. *Lancet.* 2010.
6. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G et al. Long-Term Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura with Oral Eltrombopag: Results From the EXTEND Study. ASH Annual Meeting Abstracts. 2009; 114:682.
7. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol.* 2013 May; 161(3):411-23.
8. Птушкин В.В., Миненко С.В., Биячьев Э.Р., Пшонкин А.В., Шубина А.В. Лечение больных с резистентной иммунной тромбоцитопенией: обзор литературы и клинические наблюдения. *Онкогематология.* 2011; 6(1):56-63. [Ptushkin VV, Minenko SV, Biyachuev ER, Pshonkin AV, Shubina AV. Treatment of patients with resistant immune thrombocytopenia: literature review and clinical observations. *Oncohematology.* 2011; 6(1):56-63. (In Russ.)]. doi:10.17650/1818-8346-2011-6-1-56-63

Поступила 22.05.2018

Заключение

Значимые неблагоприятные события встретились в равной пропорции в группе получавших элтромбопаг и ромиплостим (15,6 и 15,8%), а осложнения терапии, приведшие к отмене препарата, включая тромботические осложнения, приведшие к гибели больных, лишь в 5%. В исследованиях, анализирующих результативность длительной терапии АТР в качестве постнаблюдения после окончания активной стадии исследований с ромиплостимом и элтромбопагом, эта цифра выше. Она составляет 14% при долговременном применении элтромбопага и 9% при долговременном применении ромиплостима [7].