



Клинические возможности ведения больных иммунной тромбоцитопенией при различных режимах дозирования агониста рецептора тромбопоэтина элтромбопага

О.Д. Сердюк, Е.В. Макаова, Д.А. Яскульский,
И.В. Кравцова, Л.В. Кучерявых

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Сердюк, 7-18@mail.ru

Представлен опыт прерывистой терапии агонистом рецептора тромбопоэтина элтромбопагом при иммунной тромбоцитопении. Интермиттирующее применение элтромбопага приводило к устойчивому и предсказуемому повышению уровня тромбоцитов. Отмечалась хорошая переносимость такого режима лечения.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, интермиттирующая терапия, агонисты рецептора тромбопоэтина, элтромбопаг

Введение

Появление в клинической практике агонистов рецептора тромбопоэтина (элтромбопага, ромиплостима) существенно изменило подходы к лечению иммунной тромбоцитопении (ИТП). В ряде клинических исследований показана высокая эффективность агонистов рецептора тромбопоэтина при непрерывном длительном приеме различной продолжительности [1–4].

Вместе с тем очевидно, что в ряде случаев непрерывный прием препарата либо не нужен, либо по каким-то причинам невозможен. В исследовании REPEAT была изучена эффективность и безопасность интермиттирующего применения элтромбопага у взрослых пациентов с хронической ИТП в режиме шестинедельной терапии с четырехнедельными интервалами [5, 6]. Интермиттирующее применение элтромбопага приводило

к устойчивому и предсказуемому повышению уровня тромбоцитов до $> 50 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с хронической ИТП во время каждого из трех запланированных циклов терапии. Кроме того, отмечена хорошая переносимость интермиттирующей терапии.

Основываясь на полученных в данном исследовании результатах, мы проводили прерывистую терапию элтромбопагом нескольким пациентам в нашей клинике.

Клинический случай 1

Пациентка Л., 1965 г.р. Диагноз: ИТП, резистентное течение. Осложнения: менометроррагия. Сопутствующие заболевания: полип эндометрия, структурные изменения эндометрия, гипертоническая болезнь второй степени (риск 3), ожирение III стадии, желчнокаменная болезнь, жировой гепатоз.

Пациентка больна с 2012 г., когда ее стали беспокоить маточные кровотечения, кровоизлияния под кожу, возникающие без видимых причин. Симптомы усиливались после острых респираторных вирусных инфекций, переутомления, инсоляции. При первичном обследовании (01.10.2012) были следующие результаты общего анализа крови: эритроциты $4,51 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $4,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $9 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 95 г/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 7 мм/ч.

Было начато лечение преднизолоном (две недели 1 мг/кг, затем по 140 мг/сут из расчета 2 мг/кг), проводилась симптоматическая терапия. Наблюдался временный подъем уровня тромбоцитов до $> 42 \times 10^9/\text{л}$ (11.10.2012), затем (22.10.2012) вновь его снижение до $27 \times 10^9/\text{л}$. Клинические проявления ИТП купировались: уменьшились слабость и геморрагические симптомы, прекратилось маточное кровотечение (24.10.2012).

Однако на фоне проводимой гормонотерапии 04.11.2012 вновь отмечено падение уровня тромбоцитов до $7,8 \times 10^9/\text{л}$, появились новые кожные геморрагии. Была проведена терапия циклофосфамидом: пять введений по 600 мг без эффекта.

Общий анализ крови от 01.02.2013: эритроциты $4,12 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $4,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $12 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 116 г/л, СОЭ



8 мм/ч, эозинофилы 3, палочко-ядерные нейтрофилы 7, сегментоядерные нейтрофилы 41, лимфоциты 40, моноциты 9.

В связи с неэффективностью ранее проводимой терапии пациентке был назначен элтромбопаг (Револейд) в дозе 50 мг/сут. Через шесть дней (07.02.2013) приема элтромбопага содержание тромбоцитов составило $27 \times 10^9/\text{л}$, через 17 дней (19.02.2013) – $54 \times 10^9/\text{л}$, через один месяц (02.03.2013) – $240 \times 10^9/\text{л}$. Доза элтромбопага снижена до 25 мг/сут. Далее уровень тромбоцитов оставался достаточно стабильным – $50\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$. Пациентка продолжала прием препарата в дозе 25 мг/сут до февраля 2014 г. 19.02.2014 у больной развилась метроррагия. Уровень тромбоцитов составил $32 \times 10^9/\text{л}$, содержание гемоглобина снизилось до 102 г/л. Доза элтромбопага была увеличена до 50 мг/сут. Через неделю приема препарата уровень тромбоцитов нормализовался, метроррагия была купирована на девятый день терапии.

С февраля 2014 г. по настоящее время пациентке проводится терапия элтромбопагом в дозе 50 мг/сут в виде шестинедельных курсов с четырехнедельными перерывами. Данный интермиттирующий режим в течение прошедших десяти месяцев позволил полностью контролировать геморрагический синдром, при этом эффект препарата сохранялся, необходимости в непрерывном приеме препарата и назначении дополнительных лекарственных средств не возникало. В данном случае прерывистый режим терапии элтромбопагом в дозе 50 мг/сут продемонстрировал большую эффективность по сравнению с непрерывным его приемом в дозе 25 мг/сут.

Клинический случай 2

Пациентка Е., 1945 г.р. Диагноз: иммунная тромбоцитопения, рефрактерная форма. Состояние после спленэктомии (2008). Рецидивирующее течение. Геморрагический синдром. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (II функциональный класс),

гипертоническая болезнь третьей степени (риск 4), сахарный диабет 2 типа, легкое течение.

Пациентка больна с 2005 г., когда впервые появились кожные геморрагии, носовые и десневые кровотечения. По данным миелограммы (31.08.2005), костный мозг умеренно клеточный. Нейтрофильный и эритроидный ростки сохранены. В мегакариоцитогамме преобладают патологические формы. Отшнуровки тромбоцитов не наблюдаются.

Пациентке проводилась терапия преднизолоном, циклофосфамидом. В 2008 г. была выполнена спленэктомия. Отмечался непродолжительный эффект, затем без видимых причин начали возникать рецидивы ИТП в основном в виде кожных геморрагий.

С осени 2013 г. вновь стали беспокоить обильные носовые и десневые кровотечения, усилились кожные проявления. Была начата терапия преднизолоном в дозе 4 мг/кг/сут. В течение трех недель гормонотерапии эффекта не наблюдалось. Уровень тромбоцитов 11.10.2013 составлял $5 \times 10^9/\text{л}$ и оставался таким же при повторном анализе крови 17.10.2013. Пациентке с 17.10.2013 был назначен элтромбопаг в дозе 50 мг/сут. Через пять дней приема препарата (22.10.2013) уровень тромбоцитов увеличился до $13 \times 10^9/\text{л}$. Через 20 дней терапии (06.11.2013) уровень тромбоцитов достиг $446 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем прием элтромбопага был прекращен.

Через две недели после отмены препарата уровень тромбоцитов снизился до $75 \times 10^9/\text{л}$, еще через две недели – до $45 \times 10^9/\text{л}$, а через полтора месяца после окончания терапии он составил $13 \times 10^9/\text{л}$. Далее содержание тромбоцитов оставалось низким (от 6 до $20 \times 10^9/\text{л}$), однако клинических проявлений ИТП не наблюдалось вплоть до февраля 2014 г. (три месяца после отмены препарата).

В феврале 2014 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции появились выраженные кожные геморрагии. Уровень тромбоцитов составил $6 \times 10^9/\text{л}$.

Пациентке вновь был назначен элтромбопаг в дозе 25 мг/сут. Через две недели приема препарата уровень тромбоцитов вырос до $22 \times 10^9/\text{л}$, а через четыре недели – до $45 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагический синдром был полностью купирован, но доза элтромбопага вследствие неполного «лабораторного» ответа была увеличена до 50 мг/сут. Через две недели приема препарата в данной дозировке уровень тромбоцитов достиг $115 \times 10^9/\text{л}$.

С февраля 2014 г. по настоящее время (ноябрь 2014 г.) пациентка принимает элтромбопаг интермиттирующими курсами (шесть недель терапии – четыре недели перерыва). В течение данного периода времени из-за отсутствия препарата наблюдался незапланированный перерыв в лечении продолжительностью восемь недель. Клинического ухудшения в течение этого времени не отмечалось, уровень тромбоцитов варьировал в пределах $90\text{--}115 \times 10^9/\text{л}$, к восьмой неделе перерыва в терапии содержание тромбоцитов уменьшилось до $50 \times 10^9/\text{л}$. Клинических проявлений ИТП не наблюдалось как во время активного лечения, так и во время перерывов в терапии (в том числе и в течение восьминедельного перерыва). Эффект сохраняется на протяжении девяти месяцев.

Клинический случай 3

Пациент Л., 1972 г.р. Диагноз: иммунная тромбоцитопения, рефрактерная форма. Состояние после спленэктомии (07.03.2007). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь второй степени (риск 3).

Болен с 2006 г., когда впервые появились кожные геморрагии и обильные носовые кровотечения. В течение двух месяцев проводилась терапия повторными курсами преднизолона в дозе до 120 мг/сут. Отмечался незначительный временный эффект в виде уменьшения геморрагического синдрома, повышения уровня тромбоцитов до $40 \times 10^9/\text{л}$. При отмене преднизолона в течение полутора-двух недель наблюдался

гематология



рецидив заболевания. 07.03.2007 пациенту выполнена спленэктомия, однако эффект оказался непродолжительным.

В 2010 г. после острой респираторной вирусной инфекции развился рецидив заболевания, проявившийся обильным носовым кровотечением. Проводилась курсовая терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг, отмечалось временное клиническое улучшение. С этого времени периодически возникали рецидивы, что требовало повторного назначения преднизолона.

Содержание тромбоцитов при анализе крови от 18.01.2013 составило всего $4 \times 10^9/\text{л}$. С 20.01.2013 в связи с неэффективностью проведенного ранее лечения пациенту был назначен элтромбопаг в дозе 50 мг/сут. Через одну неделю терапии (27.01.2013) уровень тромбоцитов увеличился до $21 \times 10^9/\text{л}$. На 19-й день терапии элтромбопагом (08.02.2013) уровень тромбоцитов составил $115 \times 10^9/\text{л}$. Клинические проявления ИТП были полностью купированы.

К настоящему времени продолжительность терапии элтромбопагом составляет 22 месяца. Пациент принимает препарат в дозе 50 мг/сут шестинедельными курсами. Перерывы в терапии составляют от двух с половиной до четырех месяцев, в течение которых отмечается полный клинический эффект, проявлений геморрагического синдрома нет. Уровень тромбоцитов варьирует от $50 \times 10^9/\text{л}$ (к концу перерыва) до $120 \times 10^9/\text{л}$ во время приема элтромбопага.

Заключение

Анализ нашего клинического опыта по применению элтромбопага в лечении ИТП позволяет сделать следующие выводы.

1. Препарат эффективен при применении как у пациентов после спленэктомии, так и у больных, которым спленэктомия не выполнялась.
2. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально для каждого пациента, исходя в большей степени из кли-

нической картины заболевания, чем из уровня тромбоцитов.

3. При достижении клинической ремиссии ИТП (отсутствии проявлений геморрагического синдрома) допустимо делать перерыв в лечении, несмотря на неполный «лабораторный» ответ со стороны уровня тромбоцитов.
4. Клинический ответ по геморрагическому синдрому в большинстве случаев значительно опережает «лабораторный» ответ, поэтому в оценке эффективности препарата следует опираться в первую очередь на уменьшение явлений геморрагического синдрома, а не на изменение уровня тромбоцитов.
5. В ходе терапии элтромбопагом необходимо осуществлять регулярный мониторинг уровня тромбоцитов, так как «лабораторный» ответ может наступить быстрее, чем ожидалось, вплоть до резкого повышения уровня тромбоцитов выше верхней границы нормы. ☺

Литература

1. Bussel J.B., Provan D., Shamsi T. et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9664. P. 641–648.
2. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study // Lancet. 2011. Vol. 377. № 9763. P. 393–402.
3. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G. et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune throm-
4. Keating G.M. Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia // Drugs. 2012. Vol. 72. № 3. P. 415–435.
5. Bussel J.B., Psaila B., Saleh M.N. et al. Efficacy and safety of repeated intermittent treatment with eltrombopag in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // Blood (Annual Meeting Abstracts). 2008. Vol. 112. № 11. Abstract 3431.
6. Psaila B., Bussel J., Vasey S. et al. Efficacy and safety of repeated intermittent treatment with eltrombopag in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // Haematologica. 2008. Vol. 93. Suppl. 1. P. 120. Abstract 0294.

Different Regimens of Thrombopoietin Receptor Agonist Eltrombopag for Clinical Management of Immune Thrombocytopenia

O.D. Serdyuk, Ye.V. Makaova, D.A. Yaskulsky, I.V. Kravtsova, L.V. Kucheryavykh

Clinical Oncology Dispensary No 1, Krasnodar

Contact person: Olga Dmitriyevna Serdyuk, 7-18@mail.ru

The article presents the results of intermittent treatment with thrombopoietin receptor agonist eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. Intermittent regimen was well tolerated and associated with sustained predictable increase of platelet counts.

Key words: immune thrombocytopenia, intermittent therapy, thrombopoietin receptor agonist, eltrombopag