

Тактика ведення дітей з імунною тромбоцитопенією: міжнародні стандарти та доказова база

Імунна тромбоцитопенія – це аутоімунне захворювання, яке характеризується зниженням продукції тромбоцитів і синтезом антитромбоцитарних антитіл (Ballem et al., 1987). Інколи у дітей захворювання минає самостійно без будь-яких лікарських втручань протягом 12 міс із моменту встановлення діагнозу (Reid, 1995; Hedman et al., 1997). Однак у частини педіатричних пацієнтів (до 25%) може розвиватися хронічна імунна тромбоцитопенія, яка супроводжується геморагічною симптоматикою та потребує тривалої терапії.

Первинна імунна тромбоцитопенія характеризується ізолюванням зниження рівня тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$ при відсутності інших причин хвороби. Імунна тромбоцитопенія може бути вторинною, коли патологія виникає на тлі іншого стану (інфекції, синдрому імунодефіциту, системного аутоімунного захворювання чи злоякісного новоутворення). На сьогодні немає чітких клінічних і лабораторних критеріїв для встановлення первинної тромбоцитопенії, тому цей стан є діагнозом виключення за відсутності альтернативних причин зниження рівня тромбоцитів (F. Rodeghiero et al., 2009; D. Provan et al., 2010).

Зазвичай імунна тромбоцитопенія проявляється синцями та кровотечами зі слизових оболонок. Деякі хворі заперечують наявність синців чи підвищеної кровоточивості, однак у них існує ризик виникнення серйозних, а інколи навіть летальних внутрішньочерепних чи шлунково-кишкових кровотеч (Q.A. Hill, 2018). Раніше імунну тромбоцитопенію поділяли на гостру (тривалістю до 6 міс) та хронічну (більше 6 міс). У 2009 р. класифікація була переглянута, і на сьогодні розрізняють гостру (<3 міс), персистуючу (3–12 міс) та хронічну (>12 міс) імунну тромбоцитопенію (F. Rodeghiero et al., 2009).

Не всі пацієнти потребують лікування. Приблизно у 2/3 хворих настає спонтанне одужання без специфічної терапії (M. Yong et al., 2010). Однак в обмеженій групі хворих застосовують I-ї лінії терапії (як правило, кортикостероїди, внутрішньовенні імуноглобуліни). Подальше лікування передбачає призначення імуносупресивних препаратів (наприклад, ритуксимабу, азатиоприну), спленектомії, агоністів рецепторів тромбопоетину (ельтромабопагу; D. Provan et al., 2010).

Згідно з настановами Американського товариства гематології (2019), у дітей з імунною тромбоцитопенією з незагрозованою для життя кровотечею та/або зниженою якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям, та у яких не досягнута відповідь на 1-шу лінію терапії, у 2-й лінії слід віддати перевагу агоністам рецепторів тромбопоетину над ритуксимабом і спленектомією (умовна рекомендація, заснована на доказах дуже низької достовірності; C. Neunert et al., 2019).

На сьогодні доступні результати двох багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень PETIT та PETIT2, які вказують на ефективність і безпеку застосування агоніста рецепторів тромбопоетину ельтромабопагу у дітей (табл.).

	PETIT		PETIT2	
	Ельтромабопаг, %	Плацебо, %	Ельтромабопаг, %	Плацебо, %
Тромбоцитарна відповідь*	62	32	75	21
Стіяка відповідь**	36	0	41	3
Потреба у терапії порятунку***	13	50	19	24
Можливість припинити чи зменшити супровідну терапію	23	–	46	–
Клінічно значущі геморагічні ускладнення 2-4 ступеня тяжкості	9	32	5	7

*Кількість тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ без призначення терапії порятунку протягом 8–43-го дня у PETIT та 1–12-го тижня у PETIT2; **кількість тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ без застосування терапії порятунку у $\geq 60\%$ хворих протягом 2–6-го тижня у дослідженні PETIT та ≥ 6 тижнів протягом 5–12-го тижня у PETIT2; ***тільки в групі ельтромабопагу.

Рандомізоване багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження PETIT

Метою дослідження PETIT було оцінити ефективність і безпеку ельтромабопагу у лікуванні дітей з персистуючою або хронічною імунною тромбоцитопенією. До клінічного дослідження було залучено 22 медичні центри США, Великобританії, Канади, Іспанії, Франції та Нідерландів. Учасники дослідження – діти віком від 1 до 17 років, які хворіють на імунну тромбоцитопенію протягом 6 міс чи

довше, мають рівень тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ та отримували щонайменше одну лінію терапії. Пацієнти були розподілені на 3 когорти за віком: 12–17 років, 6–11 років, 1–5 років.

Дослідження проводилося у три фази: відкриту фазу підбору дози, рандомізовану подвійну сліпу плацебо-контрольовану та наступну відкриту фазу. Під час першої фази дослідження, у якій брали участь по 5 дітей з кожної когорти (n=15), дослідники підбирали дозу ельтромабопагу залежно від коливання рівня тромбоцитів. Дітям віком від 6 до 17 років призначали стартову дозу ельтромабопагу 25 мг/добу (при масі тіла <27 кг – 12,5 мг/добу), віком 1–5 років – 0,7 мг/кг на добу (максимум – 2,0 мг/кг на добу). Максимальна добова доза після коригування не перевищувала 75 мг/добу. У другій фазі, яка тривала 7 тижнів, дітей (n=67) було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у групи ельтромабопагу та плацебо. Стартова доза ельтромабопагу у цій фазі у дітей 12–17 років становила 37,5 мг/добу; у дітей 6–11 років з масою тіла понад 50 кг – 50 мг/добу (25 мг/добу для жителів Східноазійського регіону), з масою тіла менше 50 кг – 25 мг/добу (12,5 мг/добу для жителів Східноазійського регіону); у дітей 1–5 років – 1,5 мг/кг на добу (0,7 мг/кг на добу для жителів Східноазійського регіону). У третій відкритій фазі дослідження пацієнти могли продовжувати лікування до 24 тижнів. Первинною кінцевою точкою дослідження була частка пацієнтів, яка досягла рівня тромбоцитів $50 \times 10^9/\text{л}$ та вище.

Ефективність. Результати другої фази дослідження показали, що 28 (62%) дітей групи ельтромабопагу щонайменше один раз досягли рівня тромбоцитів $50 \times 10^9/\text{л}$ уже на 1–6-й тиждень лікування без призначення терапії порятунку порівняно з 32% групи плацебо.

Безпека. Найчастішими побічними ефектами, зумовленими терапією, були головний біль (у 13 (30%) пацієнтів, які отримували ельтромабопаг, проти 9 (43%) пацієнтів, котрі отримували плацебо), інфекції верхніх дихальних шляхів (у 25 та 10% пацієнтів відповідно), а також діарея (у 7 (16%) та 1 (5%) пацієнта відповідно). Побічні явища 3 або 4 ступеня мали місце у 5 (11%) пацієнтів, які отримували ельтромабопаг, та 4 (19%) пацієнтів, котрі приймали плацебо.

Терапія порятунку знадобилася 6 (13%) хворим, які отримували ельтромабопаг, і 11 (50%) з групи плацебо. Що стосується епізодів кровотеч, то на 7-му тижні лікування вони виникали значно рідше у дітей із групи ельтромабопагу порівняно з групою плацебо (31 та 82% відповідно).

Відкриту фазу дослідження PETIT завершили 57 хворих, які отримували середньодобову дозу ельтромабопагу вищу, ніж у попередній рандомізованій плацебо-контрольованій фазі (J.V. Bussel et al., 2015).

Рандомізоване багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження PETIT2

Дослідження PETIT2 проводилося у 38 медичних центрах 12 країн та передбачало дві фази: рандомізовану подвійну сліпу плацебо-контрольовану та наступну відкриту фазу. Критеріями включення були вік (1–17 років), наявність імунної тромбоцитопенії тривалістю 12 міс і більше, рівень тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ та рефрактерність або рецидив захворювання після щонайменше однієї лінії терапії. Поділ учасників на вікові когорти, рандомізація, первинна кінцева точка були аналогічними таким у PETIT.

Ефективність. На початку дослідження 72 (78%) з 92 пацієнтів отримували щонайменше дві лінії терапії з приводу імунної тромбоцитопенії, 4 пацієнти перенесли спленектомію; у 57 (62%) дітей рівень тромбоцитів був дуже низьким ($<15 \times 10^9/\text{л}$). У 40% (n=25) хворих групи ельтромабопагу та у 3% (n=1) групи плацебо у всіх вікових когортах спостерігали збільшення кількості тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ без призначення терапії порятунку тривалістю ≥ 6 тижнів протягом 5–12-го тижня лікування. У подвійній сліпій частині дослідження у значно більшій частині пацієнтів досягнуто відповіді на лікування ельтромабопагом порівняно з плацебо протягом 1–6-го тижня (відносний ризик – ВР – 8,3; 95% довірчий інтервал – ДІ – 2,7–25,1;

$p=0,00018$) та 1–12-го тижня (ВР 11,7; 95% ДІ 4,0–34,5; $p<0,0001$). У досліджуваній групі також відмічалися вищі показники середньої максимальної тривалості відповіді на лікування протягом подвійної сліпої фази порівняно з групою плацебо. Частка пацієнтів, котрі потребували призначення терапії порятунку, була значно нижчою у групі ельтромабопагу, ніж у групі плацебо (12/63 (19%) та 7/29 (24%) відповідно).

У відкритій фазі дослідження (n=87) щонайменше однократно збільшення рівня тромбоцитів до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ протягом 24 тижнів відмічалось у 80% (n=70) дітей. Терапія порятунку знадобилася 11 (13%) пацієнтам.

Безпека. У подвійній сліпій фазі кровотеча 3 ступеня тяжкості (за шкалою WGO) виникла у 3 дітей групи плацебо, у групі ельтромабопагу не було жодного випадку кровотечі. Також в обох групах не зафіксовано випадків кровотечі 4 ступеня тяжкості. У відкритій фазі дослідження не було зафіксовано випадків кровотечі 3–4 ступеня тяжкості.

Протягом подвійного сліпого періоду найпоширенішими побічними явищами, що мали місце у більшій частині пацієнтів, які отримували ельтромабопаг, ніж у тих, хто приймав плацебо, були назофарингіт, риніт, інфекції верхніх дихальних шляхів і кашель. Однак у групі плацебо частіше виявляли епістаксис, біль у верхній частині живота, головний біль і блювання, ніж у групі ельтромабопагу. Серйозні побічні явища частіше спостерігалися у групі плацебо, ніж у групі ельтромабопагу (4/29 (14%) та 5/63 (8%) відповідно). Найчастішим побічним явищем, пов'язаним із лікуванням, було підвищення рівня амінотрансфераз (виявлено у 4 дітей з групи ельтромабопагу і не зафіксовано жодного у групі плацебо). У відкритій частині дослідження PETIT2 відмічено такі самі тенденції, як і в подвійній сліпій: побічні явища зафіксовані у 79% (n=69) хворих, з них 3–4 ступеня тяжкості – у 9% (n=8). Підвищення концентрації амінотрансфераз виявлено у 7% (n=6) хворих (J.D. Grainger et al., 2015).

Якість життя хворих з імунною тромбоцитопенією

Важливою проблемою хронічної імунної тромбоцитопенії є якість життя пацієнтів. Занепокоєння батьків і лікарів щодо підвищеного ризику розвитку кровотеч змушує їх істотно обмежити фізичну активність дітей. Із цим захворюванням також пов'язана підвищена втомлюваність. Незважаючи на явні ознаки погіршення якості життя дітей з хронічною імунною тромбоцитопенією, досліджень у цьому напрямі вкрай мало.

PETIT – це перше рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, у якому підтверджено ефективність і безпеку застосування ельтромабопагу у дітей з імунною тромбоцитопенією. Застосування лікарського засобу супроводжувалося збільшенням рівня тромбоцитів, зменшенням частоти клінічно значущих кровотеч і зниженням потреби у застосуванні терапії порятунку. Ці дані були підтверджені результатами ще одного дослідження – PETIT2.

Слід зазначити, що другою метою дослідження PETIT було оцінювання зміни якості життя дітей за допомогою спеціального опитувальника (Kids' ITP Tools, KIT). Результати аналізу показали, що на тлі лікування не отримано значного покращення якості життя дітей у всіх вікових когортах порівняно з початковим рівнем. Однак у дітей, котрі мали відповідь на лікування ельтромабопагом, у кінці подвійної сліпої фази дослідження спостерігали незначно вищі показники KIT, що вказує на вищий рівень якості життя (міжквартильні діапазони (IQR) перекривались). Однак ці висновки сформовані на обмежених даних (обмежена вибірка пацієнтів, відсутність оцінювання безпосереднього впливу лікування на якість життя під час дослідження PETIT; J.D. Grainger et al., 2018).

Отже, застосування ельтромабопагу є ефективною та безпечною терапевтичною опцією у дітей з імунною тромбоцитопенією, що підтверджено даними доказової медицини. Однак на сьогодні існує дефіцит знань щодо впливу патології та терапії на якість життя таких хворих, тому це питання потребує подальшого вивчення.

Підготувала Ілона Цюпа

Більше матеріалів тут:



