

Новые подходы к лечению иммунной тромбоцитопенической пурпуры в свете современных представлений о патогенезе

Несмотря на относительно небольшую распространенность (около 10 на 100 тыс. населения), хроническая иммунная тромбоцитопения (ИТП) сохраняет острую актуальность ввиду высокого уровня инвалидизации и смертности больных. Так, по некоторым оценкам, вероятность смерти среди пациентов с ИТП на 60% выше, чем в общей популяции независимо от возраста. Поэтому поиск новых, патогенетически обоснованных подходов к терапии ИТП остается важной задачей современной медицины. Появление в Украине препарата группы агонистов тромбоцетиновых рецепторов эльтромбопага для лечения ИТП – важное событие с точки зрения расширения возможностей контроля этого заболевания в состоянии ремиссии.

До недавнего времени аббревиатура ИТП использовалась для обозначения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Однако углубление знаний о патогенезе этого заболевания, совершенствование представлений об иммунной опосредованности и отсутствие у большинства пациентов каких-либо клинических признаков кровотечения обусловили пересмотр терминологии.

Международной рабочей группой была пересмотрена номенклатура ИТП в соответствии с современными представлениями о патогенезе заболевания и предложен термин «иммунная тромбоцитопения» с дальнейшим выделением подклассов первичной (идиопатической) и вторичной ИТП [1].

Под первичной ИТП понимается аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией (снижением уровня тромбоцитов в периферической крови $<100 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии других причин или заболеваний, способных вызывать тромбоцитопению.

Вторичная ИТП включает все формы иммуноопосредованных тромбоцитопений, за исключением первичной ИТП, и обусловлена основным заболеванием или воздействием лекарственных препаратов. Различия между первичной и вторичной ИТП имеют важное клиническое значение, поскольку требуют различного подхода к терапии. Выделяют впервые диагностированную, персистирующую

(продолжительность 3-12 мес) и хроническую (более 12 мес) формы ИТП [1, 2].

Эпидемиология

ИТП не относится к часто встречаемым заболеваниям. Так, по оценке реестра здравоохранения Великобритании, заболеваемость ИТП составляет 1,6-3,9 случая на 100 тыс. населения в год, распространенность колеблется в пределах от 9,5 до 23,6 случаев на 100 тыс. населения [3]. В Украине в 2009 г. зарегистрирована заболеваемость ИТП на уровне 0,74 случая на 100 тыс., распространенность – 10,52 на 100 тыс. В абсолютных цифрах в нашей стране этот диагноз установлен у 3944 взрослых больных [4]. Диагноз первичной (идиопатической) ИТП устанавливается методом исключения, не существует точных клинических или лабораторных тестов для его подтверждения. Именно поэтому, а также ввиду недостаточной обращаемости больных при субклиническом течении ИТП реальные показатели заболеваемости могут быть недооценены. От 10 до 50% больных хронической ИТП не отвечают на проводимую терапию. Смертность в течение 5 лет в этой группе пациентов составляет 8-18% и увеличивается с возрастом [6].

Этиология и патогенез

Традиционно ИТП рассматривалась как состояние, ассоциированное с повышенным иммуноопосредованным

разрушением тромбоцитов. Однако последние исследования в области патофизиологии ИТП показали, что иммуноопосредованное нарушение продукции тромбоцитов играет не менее важную роль в развитии ИТП [5]. Причины, приводящие к запуску аутоиммунных тромбоцитотоксических реакций, изучены недостаточно. Обсуждается генетическая предрасположенность (описаны генетически детерминированный полиморфизм Fc-γ-рецепторов и нарушение цитокинового профиля), приводящая к иммунной дисрегуляции; допускается роль факторов внешней среды. В результате нарушения нормальной регуляторной функции цитокинов (ИЛ-2, IFN-γ, ИЛ-10), вызванной усилением активности Т-хелперов (CD4+ Th0), и, как следствие, избыточной активации В-клеточного звена, возможно появление аутоантител (IgG), вырабатываемых на тромбоцитарные антигены [24]. Молекулярная мимикрия, по-видимому, имеет место, приводя к перекрестной с тромбоцитами реактивности противовирусных (бактериальных и т. п.) антител [3]. Тромбоциты многих больных ИТП содержат на поверхности антитела, представленные IgG, тропные к одному или нескольким гликопротеинам мембраны, включая GPIIb-IIIa (рецептор фибриногена) или GPIb-IX (рецептор Виллебранда). Антитела, находящиеся на поверхности тромбоцита, распознаются Fc-рецепторами макрофагов преимущественно селезенки, что приводит к досрочной элиминации тромбоцитов из кровотока и секвестрации их в селезенке. Ускоренное разрушение тромбоцитов может уменьшать время их жизни в 10 раз.

Аналогичный механизм может быть реализован и относительно мегакариоцитов и предшественников, приводя к подавлению их роста; мегакариоцитарному апоптозу и, как следствие, к супрессии

тромбоцитопоэза [7, 8]. Процесс подавления тромбоцитопоэза был продемонстрирован *in vitro* с помощью анти-тромбоцитарных антител и тромбоцитотоксических Т-лимфоцитов, взятых у пациентов с ИТП [9, 10]. Циркулирующие анти-тромбоцитарные антитела обнаруживаются далеко не у всех пациентов, страдающих ИТП. В патогенезе заболевания могут быть вовлечены другие механизмы, такие как антитело-обусловленный мегакариоцитарный апоптоз, Т-клеточная цитотоксичность, костномозговая супрессия. Потенциально в этих случаях спленэктомия может оказаться неэффективной, как и препараты, направленные на подавление В-клеточной активности. При подобном механизме развития ИТП эффекта следует ожидать от относительно нового класса препаратов – агонистов рецепторов тромбоцетина (ТПО) – эльтромбопага, ромиплостима [3]. Таким образом, уменьшение числа тромбоцитов при ИТП может быть в равной степени обусловлено как увеличением их деструкции с секвестрацией в селезенке, так и уменьшением их образования в костном мозге (рис.).

Патогенетически обусловленные методы лечения ИТП

Первая попытка лечения ИТП была предпринята и Kaznelson в 1916 г. Whipple в 1926 г. описал 81 случай спленэктомии у больных ИТП. Автор отмечал беспрецедентную эффективность вмешательства и неблагоприятные отдаленные последствия, связанные с развитием инфекционных осложнений [11]. Спленэктомия в течение 25 лет оставалась единственным методом лечения заболевания до появления кортикостероидов. Доминирующее положение кортикостероидов в инициальной терапии и терапии первой линии ИТП сохраняется более 50 лет и не подвергается сомнению до настоящего времени.

Выбор метода лечения при ИТП часто базируется на клиническом опыте специалистов, а не на результатах надлежащих клинических исследований. На сегодня созданы научно обоснованные клинические протоколы лечения ИТП, наиболее значимыми из которых можно считать рекомендации Американского общества гематологов (ASH, 1996) [14]. Алгоритм диагностики и лечения, классификации иммунных тромбоцитопений, приведенные в этих рекомендациях, актуальны и в настоящее время, несмотря на то что появились новые классы лекарственных препаратов. В частности, принципы начала терапии ИТП используются в практической медицине до настоящего времени (табл. 1).

Поскольку исторически считалось, что основной причиной развития ИТП является ускоренное разрушение тромбоцитов, стратегии терапии были направлены на снижение скорости их деструкции за счет снижения продукции анти-тромбоцитарных аутоантител либо ингибирования макрофагопосредованного разрушения тромбоцитов [12]. Наиболее распространенная группа препаратов – кортикостероиды, – несмотря на высокую частоту первичного ответа (до 90% случаев) и относительно быстрое наступление эффекта (в течение нескольких дней –

Взрослые	Дети
Количество тромбоцитов $<20\ 000\text{-}30\ 000/\text{мкл}$	Количество тромбоцитов $<10\ 000/\text{мкл}$ с незначительной пурпурой
Количество тромбоцитов $<50\ 000/\text{мкл}$: • с наличием тяжелого кровотечения из слизистых; • с факторами риска кровотечений (такими как артериальная гипертензия, язвенная болезнь, активный образ жизни)	Количество тромбоцитов $<20\ 000/\text{мкл}$ с наличием тяжелого кровотечения из слизистых



Рис. Патогенез иммунной тромбоцитопении

Таблиця 2. Терапевтичні можливості, послідовність застосування та ефективність медикаментозних засобів терапії та спленектомії при хронічній ІТП у дорослих [16]

Лінії терапії	Препарати	Частота відповідей на лікування
Перша лінія (ініціальна терапія) для первинно встановленого діагнозу ІТП	Дексаметазон,	До 90% відповідей на ініціальну терапію
	Метилпреднізолон,	Більше 95% відповідей на ініціальну терапію
	Преднізон	70-80% відповідей на ініціальну терапію
	Анти-D іммуноглобулін	До 80% відповідей на ініціальну терапію
	Внутривенний іммуноглобулін	До 80% відповідей на ініціальну терапію
Вторга лінія	Азатиоприн	До 2/3 пацієнтів. 40% – по непровереним даним
	Циклоспорин А	Около 50-80%, ефект дозозависим
	Циклофосфамід	24-85%
	Даназол	67% повних або частинних відповідей
	Дапсон	До 50%.
	Микофенолат мофетил	До 75%. Повний відповідь – до 45%
	Ритуксимаб	60%. Повний відповідь – у 40% хворих
	Спленектомія	80%. Из них у 2/3 хворих – довготривала ремісія
	Ельтромбопаг,	81% – при дозі 75 мг/сутки, 70% – при дозі 50 мг/сутки
	Ромиплостим	Без спленектомії – 88%, після спленектомії – 79%
Третя лінія (після невдачі перших двох)	Категорія А (лікування базується на достаточній дослідницькій базі): ельтромбопаг, ромиплостим	
	Категорія В (лікування базується на обмеженому кількості досліджень і вважається потенційно більш токсичним): Алемтузумаб, комбінація із препаратів першої та другої лінії, комбінована хіміотерапія	
	Трансплантація стоволових кліток (HSCT)	

недодатково, має ряд суттєвих обмежень і недоліків, такими як зниження толерантності до глюкози, утиск функції надпочечників, синдром Іценко-Кушинга, «стероїдні» язви, кровотечення і перфорації шлунково-кишкового тракту, гіперкоагуляція, розвиток вторинних інфекцій [13]. Інші препарати першої лінії – внутривенний іммуноглобулін і антирезусний іммуноглобулін (анти-D) – не мають переваг перед кортикостероїдами і застосовуються при наявності протипоказань до прийому останніх або одночасно з ними для більш швидкого досягнення ефекту [15]. Міжнародний консенсус по лікуванню ІТП, опублікований під егідою ASH в 2009 г. і оновлений в 2011 г., представляє собою достаточне підтвердження рекомендацій по сучасним принципам обстеження, лікування та спостереження за пацієнтами з ІТП. Послідовність застосування препаратів для контролю рівня тромбоцитів в відповідності з цими рекомендаціями наведена в таблиці 2.

Принципальним відмінням рекомендацій ASH 1996 року від таких 2009 року можна вважати появу нового класу терапевтичних засобів – агоністів рецепторів ТПО.

Агоністи рецепторів тромбопоїєтину

Понимання ролі порушеної продукції тромбоцитів в патогенезі ІТП привело до розробки агоністів, здатних стимулювати продукцію тромбоцитів, впливаючи на рецептор ТПО. Ці агенти структурно відрізняються від ендogenous ТПО, однак здатні зв'язуватися з активним рецептором ТПО подібно ендogenous ліганду. Перше покоління агоністів рецепторів ТПО мало обмежене застосування в зв'язі зі слабкістю стимулювати виробку аутоантител, активних в відношенні ендogenous ТПО, що посилювало тромбоцитопенію. Однак друге покоління агоністів рецепторів ТПО практично не має антигенності [17]. Агоністи тромбопоїєтинових рецепторів ромиплостим і ельтромбопаг є єдиними терапевтичними засобами,

які мають високу ефективність, ефективність яких при рефрактерній ІТП доведена в рандомізованих глобальних дослідженнях з контрольними групами. Учитуючи низьку токсичність і хорошу переносимість препаратів, багато хворих можуть передбачити прийом цих препаратів на тривале час. Ключовим моментом є спостереження за пацієнтами, що лікуються ромиплостимом, продовжується вже 5 років. Положительний ефект лікування зберігається, кумуляція нежелателних явищ не відзначається [13].

Участки зв'язування ельтромбопага з рецептором ТПО відрізняються від участків, з якими зв'язується ендogenous ТПО, що, можливо, запускає інший механізм активації рецептора [18].

Дослідження *in vitro* показали, що ельтромбопаг індукує фосфорилування STAT-протеїнів, а не АКТ, в той час як ендogenous ТПО індукує фосфорилування АКТ-, так і STAT-протеїнів [19]. Крім того, ельтромбопаг не конкурує з ендogenous ТПО при зв'язуванні з рецептором, можливо, забезпечуючи синергичний ефект. *In vitro* показано синергичне впливання на проліферацію кліток при спільному застосуванні ельтромбопага і субоптимальної кількості ендogenous ТПО [20]. Навпаки, ромиплостим безпосередньо зв'язується з рецептором ТПО аналогічно ендogenous гормону і запускає те ж сигнальне каскади [18]. Дослідження *in vitro* показали, що ромиплостим конкурує з ендogenous ТПО за участки зв'язування [21]. Треба далі дослідити вплив цих препаратів на клінічний ефект.

Безпечність і ефективність ельтромбопага у дорослих пацієнтів, що лікувалися ним раніше хронічною ІТП, були продемонстровані в ході розширеної програми клінічних досліджень [22]. Дослідження показали ефективність препарату у 59% хворих хронічною рецидивуючою або рефрактерною ІТП. Збільшення кількості тромбоцитів з $\leq 15 \times 10^9/\text{л}$ до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ відмічено на 43-й день лікування (в групі хворих, що лікувалися плацебо,

частота відповіді становила 16%) [23]. Частота відповіді оцінюється в межах 70% при дозі 50 мг в день, і 81% – при дозі 75 мг. У більшості хворих, що відповіли на лікування, ефект розвивається в перші 2 тижні терапії. Наявність або відсутність спленектомії в анамнезі не впливає на ймовірність ефективного лікування ельтромбопагом [16].

Таким чином, з появою агоністів рецепторів ТПО можливість лікування хронічної ІТП у дорослих значно розширилася. Наряду з впливом на деструкцію тромбоцитів і іммуносупресією стало можливим підтримання оптимальної концентрації тромбоцитів шляхом стимулювання тромбоцитопоїєзу. Цей важливий терапевтичний підхід, несомненно, ефективний і має перспективу розвитку в Україні.

Література

- Rodeghiero F, Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-2393.
- Cines D.B., Blanchette V.S. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
- Cuker A., Cines D.B. Immune Thrombocytopenia. *Hematology* 2010 (1): 377-84.
- Показники діяльності гематологічної служби у 2009 році. – Львів, 2010. – С. 32.
- Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl* 2008; 3-8.
- Portielje J.E.A., Westendorp R.G.J., Kluijn-Nelemans H.C., Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 97: 2549-2554.
- Cines D.B., Blanchette V.S. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002; 346: 995-1008.
- McMillan R., Nugent D. The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. *Int J Hematol*. 2005; 81: 94-99.
- McMillan R., Wang L., Tomer A., Nichol J., Pistillo J. Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004; 103: 1364-1369.
- Olsson B., Ridell B., Carlsson L., Jacobsson S., Wadenvik H. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP

- patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood*. 2008; 112: 1078-1084.
- Whipple A. Splenectomy as a therapeutic measure in thrombocytopenic purpura haemorrhagica. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1926. – 42, 329-341.
 - George J.N. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1664-1672.
 - Масчан А.А., Ковалева Л.Г. і соавт. Рекомендації російського товариства експертів по діагностиці та лікуванню хворих первинною імунною тромбоцитопенією. *Онкогематологія* № 3, 2010. С. 38-47.
 - George J.N. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996. 88, 3-40.
 - Neuner C., Lim W. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Mar 16.
 - Provan D., Stasi R. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14; 115 (2): 168-86. Epub 2009 Oct 21.
 - Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007; 109: 4607-4616.
 - Evangelista M., Amadori S., Stasi R. Biologic aspects of thrombopoietin and the development of novel thrombopoietic agents for clinical use. *Current Drug Discovery Technologies* 2007; 4: 162-173.
 - Erhardt J.A., Erickson-Miller C.L., Aivado M., Abboud M., Pillarsetti K., Toomey J.R. Comparative analyses of the small molecule thrombopoietin receptor agonist eltrombopag and thrombopoietin on *in vitro* platelet function. *Exp Hematol* 2009; 37: 1030-1037.
 - Erickson-Miller C.L., Delorme E., Tian S.S., Hopson C.B., Landis A.J., Valoret E.I. et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells* 2009; 27: 424-430.
 - Broudy V., Lin N. AMG 531 stimulates megakaryopoiesis *in vitro* by binding to Mpl Cytokine 2004; 25: 52-60.
 - REVLADE Summary of Product Characteristics. GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Ireland 2009.
 - Issel J.B., Provan D., Shamsi T. et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2009; 373 (9664): 641-648.
 - Seiple J.W. T cell and cytokine abnormalities in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 2003 Jun; 28(3):237-42.

Статья публикуется при поддержке
ООО «ГлаксосмитКляйн
Фармасьютикалс Украина»

RVLD/10/UA/28.04.2011/4903



Перший та єдиний зареєстрований таблетований стимулятор продукції тромбоцитів

РЕВОЛАД™

ельтромбопаг

Коротка інструкція для медичного застосування препарату РЕВОЛАД™
Діюча речовина: ельтромбопаг (елем). 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопага. **Показання.** Лікування дорослих хворих із хронічною ідіопатичною тромбоцитопенією (ІТП), яким були проведені достаточні спробы лікування іншими лікарськими засобами (кортикостероїдами, імуноглобулінами). Як препарат другої лінії для лікування дорослих хворих, яким не була проведена спленектомія у зв'язку з протипоказаннями до хірургічного втручання. **Протипоказання.** Печінкова недостатність або будь-якого іншого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. Метою лікування ельтромбопагом є не нормалізація кількості тромбоцитів, а підтримка їх кількості вище рівня, що становить гіперкритичний рівень (> 50000/мм³). Застосовується найвища ефективна доза препарату для підтримки необхідного рівня тромбоцитів. Рекомендоване початкове дозове призначення – 50 мг 1 раз на добу. Лікування наційної середньокритичної підтримки слід розпочинати зі зменшеної дози 25 мг 1 раз на добу. Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів $\geq 50000/\text{мм}^3$ та підтримувати його на необхідній для зменшення ризику кровотечі. Не слід переривати дозу 75 мг на добу. Перед кожним новим коригуванням дози слід з'ясувати наявність 2 тижнів після попереднього коригування дози для того, щоб побачити відповідь тромбоцитів хворого на лікування. **Важкі ризики.** Діє чинна (1/10); головний біль, часті (1/100-1/10) безсоння, парестезія, катаракта, сухість очей, нудота, діарея, запори, біль у верхній половині живота, збільшення рівня АЛТ та АСТ, збільшення рівня білірубіну крові, порушення функцій печінки, висхідний холангіт, алергічні реакції, млягість, судороги м'язів, біль у кістках, втома, периферичний набряк. Збільшення рівня ретикули в кістковому мозку. За даними клінічних досліджень не було виявлено клінічно значущої порушення кісткового мозку або клінічних ознак, що свідчать про порушення функцій кісткового мозку. В одного пацієнта лікування ельтромбопагом було припинено у зв'язку з появою ретикули в кістковому мозку. **Висновок з клінічних досліджень.** Препарат для лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП). У клінічних дослідженнях спільно з ельтромбопагом застосовувалися інші лікарські засоби для лікування ІТП, такі як кортикостероїди, даназол, табло, азатиоприн, імуноглобуліни, анти-D-іммуноглобулін. При спільному застосуванні ельтромбопага з іншими лікарськими засобами для лікування ІТП слід ретельно контролювати кількість тромбоцитів щоб уникнути підвищення його рівня понад рекомендовані межі. При спільному застосуванні з ельтромбопагом слід уникнути дози статинів та ретельно контролювати лінійні дії, стрептококи, статини. Застосовувати ельтромбопаг разом з іншими субстратами CYP3A4 (наприклад метотрексатом) та BCRP (наприклад толеметом та метотрексатом) слід з обережністю. **Термін придатності.** 4 роки. **Упаковка.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25°C. **Упаковка.** Блестри по 14 або 28 таблеток. **Виробник.** ГлаксосмітКляйн, Кіп, Лінкольн (Великобританія).

* Повну інформацію про препарат дізнатися в інструкції для медичного застосування препарату РЕВОЛАД™. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «ГлаксосмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 03038, Київ, вул. Лівінська, 17, тел./факс: (044) 585-51-85/86. Інформація для лікарів. Р.С. UA/8847/01/01. RVLD/01/UA/11.04.2011/4845