

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-109-117>

Осложнения терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

С.Г. Захаров¹, Т.А. Митина¹, А.В. Захарова², О.П. Мадзяра¹, И.Н. Контиевский¹, Р.В. Варданыян¹, Е.В. Катаева¹, Ю.Б. Черных¹, Л.Л. Высоцкая¹, Л.В. Иваницкий¹, Ю.Ю. Чуксина¹, О.Р. Журавлев¹, Н.В. Горгун¹, З.М. Харасова¹, Е.В. Трифонова¹, К.А. Белоусов¹, З.Р. Текеева¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 119285 Москва, Мичуринский пр-кт, 6, стр. 15

Контакты: Сергей Геннадьевич Захаров hematologymoniki@mail.ru

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся повышенным разрушением тромбоцитов на фоне снижения их продукции. Формирование антител к гликопротеинам тромбоцитов и мегакариоцитов играет важную роль в патофизиологии ИТП. Стратегии лечения ИТП направлены на повышение количества тромбоцитов и снижение риска геморрагических осложнений. В большинстве случаев стандартом 1-й линии терапии ИТП являются глюкокортикостероиды, однако их длительное использование ограничено в связи с развитием тяжелых осложнений. Большой интерес представляют новые методы лечения, включающие применение агонистов рецепторов тромбопоэтина (аТПО-р) – ромиплостима, элтромбопага и аватромбопага, имеющих ряд преимуществ перед стандартной терапией. Данные препараты рекомендованы к применению во 2-й линии терапии и показывают высокую эффективность у пациентов с ИТП, в том числе в реальной клинической практике. В большинстве случаев аТПО-р обеспечивают стойкую и длительную ремиссию заболевания, позволяя уменьшить или прекратить использование глюкокортикостероидов и избежать спленэктомии. Проведено множество клинических исследований механизма действия аТПО-р, их эффективности и безопасности. Результаты исследований значительно расширяют наши знания об этих агентах. В настоящем обзоре представлены сравнительные данные, посвященные безопасности аТПО-р, основные аспекты их клинического применения. Описаны особенности нового препарата аватромбопага, относительно недавно одобренного к применению в России. Представлены преимущества и ограничения каждого из препаратов, возможные нежелательные явления и методы их контроля.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, агонист рецепторов тромбопоэтина, ромиплостим, элтромбопаг, аватромбопаг

Для цитирования: Захаров С.Г., Митина Т.А., Захарова А.В. и др. Осложнения терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина у пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология 2024;19(2):109–117. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-109-117>

Complications of thrombopoietin receptor agonists therapy in patients with immune thrombocytopenia

S.G. Zakharov¹, T.A. Mitina¹, A.V. Zakharova², O.P. Madzyara¹, I.N. Kontievskii¹, R.V. Vardanyan¹, E.V. Kataeva¹, Yu.B. Chernykh¹, L.L. Vysotskaya¹, L.V. Ivanitskiy¹, Yu. Yu. Chuksina¹, O.R. Zhuravlev¹, N.V. Gorgun¹, Z.M. Kharasova¹, E.V. Trifonova¹, K.A. Belousov¹, Z.R. Tekeeva¹

¹M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Build. 15, 6 Michurinskiy Prospekt, Moscow 119285, Russia

Contacts: Sergey Gennadievich Zakharov hematologymoniki@mail.ru

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by increased platelet destruction and decreased platelet production. The formation of antibodies to platelet and megakaryocyte glycoproteins plays a major role in the pathophysiology of ITP. All treatment strategies for ITP attempt to increase platelet count and reduce the risk

of bleeding complications. Corticosteroids remain the most commonly used first-line therapy for ITP, but their long-term use is limited due to the development of severe complications. Today the new treatment methods including the use of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) romiplostim, eltrombopag and avatrombopag with a number of advantages over standard therapy are of great interest. These drugs are recommended for use in the second-line therapy and show high efficacy in patients with ITP, particularly in real clinical practice. In most cases TPO-RA provide stable and long-term remission of the disease, allowing you to reduce or discontinue the use of glucocorticosteroids and avoid splenectomy. Many studies of the mechanism of action, efficacy and toxicity of TPO-RA have been performed. The research results significantly expand our knowledge about these agents. This review provides comparative data of the TPO-RA safety and the main aspects of their clinical use. The features of the new drug avatrombopag, recently approved for use in the Russian Federation, are described. The overview presents the advantages and limitations of each drug, possible adverse events and methods for their control.

Keywords: immune thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonist, romiplostim, eltrombopag, avatrombopag

For citation: Zakharov S.G., Mitina T.A., Zakharova A.V. et al. Complications of thrombopoietin receptor agonists therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):109–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-109-117>

Введение

Иммунная тромбоцитопения (ИТП), или первичная иммунная тромбоцитопения, — аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников (мегакариоцитов), что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз. ИТП является частой причиной геморрагического синдрома различной степени выраженности [1].

При ИТП регистрируется изолированная тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ с наличием/отсутствием геморрагического синдрома. Клинически ИТП проявляется геморрагическим синдромом: спонтанным или посттравматическим, кожным (единичная или генерализованная петехиальная сыпь и экхимозы), петехиями и экхимозами на слизистых оболочках, носовыми и десневыми кровотечениями, мено- и метrorрагиями, реже — желудочно-кишечными кровотечениями и гематурией. Частота жизнеугрожающих кровоизлияний не превышает 0,5 % [2].

Этиология иммунной тромбоцитопении неизвестна

Иммунная тромбоцитопения является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся выработкой антител подкласса иммуноглобулина G1 к гликопротеинам мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов, в основном к гликопротеинам IIb/IIIa, реже к гликопротеинам Ib-IX-V, Ia/IIa, IV или VI, и формированием комплекса антиген–антитело, фиксирующегося своим Fc-фрагментом иммуноглобулина к Fcγ-рецепторам макрофагов и дендритных клеток ретикулоэндотелиальной системы. Разрушение патологического комплекса антиген–антитело происходит путем его деструкции в основном в селезенке, реже в печени и лимфатических узлах, а также путем цитотоксического лизиса Т-клетками. Помимо антителообразования большую роль в патогенезе ИТП играют субпопуляции Т-лимфоцитов [3].

Современные подходы к терапии пациентов с иммунной тромбоцитопенией

На сегодняшний день приняты подходы к терапии пациентов с ИТП на основе международных и российских клинических рекомендаций. Основная цель лечения — добиться устойчивого увеличения количества тромбоцитов, которое будет гемостатическим для отдельного пациента, при минимизации нежелательных явлений (НЯ) и обеспечении возможности достижения ремиссии. Наиболее часто ремиссию при ИТП определяют как количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии какого-либо специального лечения ИТП [4]. В 1-й линии терапии пациентам назначают глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон и дексаметазон) и внутривенные иммуноглобулины. Эффективность 1-й линии составляет 70–80 %, однако ремиссия редко бывает продолжительной и у 70–80 % пациентов развивается рецидив заболевания. Терапия глюкокортикостероидами не должна превышать 2–3 нед из-за возможного развития тяжелых осложнений (гипергликемии, синдрома Иценко–Кушинга, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, тромбозов, остеопороза, депрессии, глаукомы, катаракты и др.). Побочные эффекты кортикостероидов превосходят их пользу в долгосрочной перспективе [1, 3].

Стандартом 2-й линии терапии являются агонисты рецепторов тромбопоэтина (аТПО-р) или спленэктомия [4].

Препараты, стимулирующие выработку тромбоцитов за счет активации рецептора к тромбопоэтину (эльтромбопаг, ромиплоstim, аватромбопаг), эффективны и безопасны как при кратковременной, так и при длительной терапии ИТП. Они обеспечивают высокую частоту ответа у 70–80 % пациентов и устойчивую ремиссию у 10–30 % пациентов. Ответ на длительное применение аТПО-р сохраняется 6–8 лет и более и позволяет уменьшить или прекратить применение кортикостероидов и иммунодепрессантов,

а также вдвое сократить число кровотечений [5]. В единичных случаях удается добиться стойкого ответа даже при отмене препаратов.

Несмотря на высокие результаты терапии аТПО-р, существуют ограничения к их применению. Так, ромиплостим вводится в виде еженедельных подкожных инъекций и у части пациентов возможны трудности с подбором дозы препарата и контролем ответа на терапию [6]. Элтромбопаг необходимо применять по крайней мере за 2 ч до или через 4 ч после употребления молочных продуктов или минеральных добавок,

содержащих поливалентные катионы (например, алюминия, кальция, магния, железа, селена, цинка), а также антацидов. Применение препарата элтромбопаг в дозе 75 мг с антацидом, содержащим поливалентные катионы (алюминий, магний), приводило к снижению AUC_{inf} (площадь под кривой «концентрация действующего вещества — время», начиная с нулевого значения времени (момент приема препарата) до бесконечности) препарата в плазме крови на 70 % и C_{max} (максимальная концентрация) на 70 % [7]. Таким образом, нарушение этих рекомендаций пациентами

Таблица 1. Структура и встречаемость нежелательных явлений, развившихся при лечении иммунной тромбоцитопении элтромбопагом, n (%) (адаптировано из [8])

Table 1. Structure and incidence of adverse events developed during treatment of immune thrombocytopenia with eltrombopag, n (%) (adapted from [8])

Нежелательное явление Adverse event	Плацебо (n = 29) Placebo (n = 29)	Элтромбопаг Eltrombopag		
		30 мг (n = 30) 30 mg (n = 30)	50 мг (n = 30) 50 mg (n = 30)	75 мг (n = 28) 75 mg (n = 28)
Всего Total	17 (59)	14 (47)	14 (47)	17 (61)
III–IV степени тяжести III–IV severity degree	4 (14)	2 (7)	4 (13)	3 (11)
Головная боль Headache	6 (21)	4 (13)	3 (10)	6 (21)
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы Increased aspartate aminotransferase levels	—	1 (3)	—	2 (7)
Запор Constipation	2 (7)	1 (3)	—	2 (7)
Усталость Fatigue	5 (17)	—	1 (3)	2 (7)
Сыпь Rash	1 (3)	1 (3)	—	2 (7)
Анемия Anemia	2 (7)	1 (3)	1 (3)	1 (4)
Диарея Diarrhea	2 (7)	—	—	1 (4)
Периферический отек Peripheral edema	2 (7)	—	1 (3)	1 (4)
Изменение вкуса Taste change	2 (7)	—	—	1 (4)
Вздутие живота Bloating	2 (7)	1 (3)	—	—
Артралгия Arthralgia	3 (10)	1 (3)	—	—
Носовое кровотечение Nose bleed	—	4 (13)	—	—
Геморрой Haemorrhoids	2 (7)	—	—	—
Боль в конечности Pain in limb	1 (3)	2 (7)	—	—

может привести к отсутствию ответа на терапию и риску развития геморрагического синдрома.

Необходимо отметить, что при неэффективности или непереносимости одного аТПО-р возможна эффективная смена на альтернативный. В многоцентровом исследовании США по переключению пациентов с ИТП с ромиплостима или элтромбопага на аватромбопаг у 93 % (41/44) пациентов был достигнут ответ (количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$), а у 86 % (38/44) пациентов — полный ответ (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) [9].

При переходе на другой препарат побочные явления, обусловленные предшественником, купируются у всех пациентов. У 50–80 % пациентов смена препарата приводит к прекращению колебаний количества тромбоцитов и получению ответа на терапию [10–12].

Безопасность агонистов рецепторов тромбопоэтина

Противопоказаниями к применению аТПО-р являются тромбоцитопения при миелодиспластическом синдроме, отягощенный тромботический анамнез, тяжелая печеночная недостаточность, беременность и период лактации. С осторожностью следует их применять при наличии генетических факторов риска тромбозов (мутация фактора Лейдена, протромбина и др.).

В клинических исследованиях ромиплостима и элтромбопага у пациентов с ИТП наиболее частыми НЯ были головная боль, усталость, носовые кровотечения и др. [8, 13]. Встречаемость и структура НЯ при применении элтромбопага изучались в исследовании J.V. Bussel и соавт. (табл. 1). Авторы отмечали сопоставимость встречаемости НЯ в группе плацебо и группах элтромбопага [8].

Структура и встречаемость НЯ при использовании ромиплостима изучались в исследовании D.J. Kuter и соавт. (табл. 2). Разницы встречаемости НЯ у пациентов с сохраненной или удаленной селезенкой не выявлено [13].

S.L. Corman и R.A. Mohammad провели анализ имеющихся данных о безопасности элтромбопага и выделили встречаемость НЯ на фоне его применения в дозе 50 мг у пациентов с ИТП по сравнению с таковой у пациентов, получающих плацебо. Наиболее часто встречающимися НЯ были тошнота и рвота — 6 и 4 % соответственно. Повышение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы отмечали в 2 % случаев, а развитие катаракты — в 3 %. Эти изменения не наблюдались у пациентов, которые получали плацебо. Авторы также отметили, что гепатотоксичность — изменение уровня печеночных трансаминаз — является характерным свойством элтромбопага и не встречается при использовании ромиплостима [14].

По данным Y. Zhang и J.M. Kolesar, которые провели анализ 153 публикаций, посвященных клиническому применению элтромбопага, наиболее серьезными НЯ, встречающимися у пациентов, получающих

Таблица 2. Структура и встречаемость нежелательных явлений, развившихся при применении ромиплостима у пациентов с сохраненной или удаленной селезенкой, n (%) (адаптировано из [13])

Table 2. Structure and incidence of adverse events developed when using romiplostim in patients with a preserved or removed spleen, n (%) (adapted from [13])

Нежелательное явление Adverse event	Плацебо (n = 41) Placebo (n = 41)	Ромиплостим (n = 84) Romiplostim (n = 84)
Головная боль Headache	13 (32)	29 (35)
Усталость Fatigue	12 (29)	28 (33)
Носовое кровотечение Nose bleed	10 (24)	27 (32)
Артралгия Arthralgia	8 (20)	22 (26)
Кровоподтек Bruise	10 (24)	21 (25)
Петехии Petechiae	9 (22)	14 (17)
Диарея Diarrhea	6 (15)	14 (17)
Инфекция верхних дыхательных путей Upper respiratory tract infection	5 (12)	14 (17)
Головокружение Dizziness	0	14 (17)
Бессонница Insomnia	3 (7)	13 (16)
Миалгия Myalgia	1 (2)	12 (14)
Боль в спине Backache	4 (10)	11 (13)
Тошнота Nausea	4 (10)	11 (13)
Боль в конечности Pain in limb	2 (5)	11 (13)
Кашель Cough	7 (17)	10 (12)
Тревожность Anxiety	5 (12)	9 (11)
Кровоточивость десен Bleeding gums	5 (12)	9 (11)
Боль в животе Abdominal pain	0	9 (11)
Назофарингит Nasopharyngitis	7 (17)	7 (8)
Подкожное кровоизлияние Subcutaneous hemorrhage	6 (15)	6 (7)

это лекарственное средство, является фиброз костного мозга и гепатотоксичность, а наиболее частыми НЯ — тошнота и рвота, головная боль и усталость. Способность развивать катаракту была доказана в исследованиях на животных. В клинических исследованиях частота развития катаракты у пациентов, получающих элтромбопаг в течение 6 мес, была сопоставима с показателями у пациентов группы плацебо. При лечении элтромбопагом необходим контроль развития катаракты как минимум ежегодно [15].

D. Çekdemir и соавт. провели многоцентровое исследование безопасности элтромбопага у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией (средний возраст 43,9 года). У 62 (21,8 %) из 285 пациентов отмечали НЯ. Наиболее частыми НЯ были головная боль (21,6 %), слабость (13,7 %), гепатотоксичность (11,8 %), тромбоз вен (4,2 %), тромбоз артерий (1,7 %) [16].

G. Moulis и соавт. сравнили встречаемость НЯ при использовании ромиплостима и элтромбопага. Частота встречаемости тромбозов обоих видов, неврологических НЯ, НЯ со стороны кожи и крови не различалась при использовании этих лекарственных средств. Единственная группа НЯ, в которой наблюдали различия, — нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота встречаемости при использовании ромиплостима и элтромбопага составила 2,33 и 40 % соответственно ($p < 0,0001$) [17].

Аватромбопаг

Аватромбопаг — относительно новый аТПО-р с доказанной эффективностью при лечении пациентов с хронической ИТП, при использовании которого не отмечали НЯ, характерных для других представителей этой группы препаратов: катаракты, печеночной недостаточности и др.

W. Jurczak и соавт. в клиническом исследовании III фазы изучили частоту встречаемости НЯ у пациентов, получавших аватромбопаг (табл. 3). В основном исследовании наиболее частыми НЯ были головная боль и гематома, инфекция верхних дыхательных путей, артралгия и др. Частота НЯ, скорректированная по длительности терапии, была сопоставимой или ниже, чем в группе плацебо. Авторы отметили хорошую переносимость препарата [18].

Миелодиспластический синдром

На момент написания статьи в релевантных источниках литературы не найдено исследований, которые бы однозначно доказывали способность аТПО-р вызывать прогрессирование миелодиспластического синдрома [19]. По результатам метаанализа на небольшом количестве публикаций установили, что применение аТПО-р может приводить к снижению количества требуемых переливаний тромбоцитарной массы у пациентов с миелодиспластическим синдромом [20]. Доступны отчеты об отдельных случаях влияния элтромбопага на дифференцировку мегакариоцитов

с гиперэкспрессией факторов транскрипции. У пациентов без ответа на терапию отмечали гиперэкспрессию гена *Bcl-X* и других генов, регулирующих эритропоэз и метаболизм гема [21].

Тромбоэмболические события

Иммунная тромбоцитопения ассоциируется с повышенным риском тромбоза, тромботических и тромбоэмболических осложнений, и применение аТПО-р у пациентов следует контролировать в отношении потенциального развития данных осложнений.

Результаты некоторых долгосрочных нерандомизированных исследований показали, что пациенты с ИТП, получающие аТПО-р, имеют несколько большую частоту развития тромбоза, чем пациенты, которые применяют иммунодепрессанты [22]. Частота развития тромбоэмболических событий в долгосрочных исследованиях аватромбопага, элтромбопага и ромиплостима у больных ИТП сопоставима, оценивается примерно в 6–7 % и без четкой взаимосвязи между количеством тромбоцитов и риском тромбоза [7, 23–26].

В долгосрочных (≥ 6 мес) клинических исследованиях аватромбопага или элтромбопага частота развития тромбоэмболических явлений не повышалась по сравнению с таковой у пациентов группы плацебо [10, 18, 25]. Однако следует отметить более высокий возможный риск тромбоэмболических событий у пациентов, получающих ромиплостим, по сравнению с группой плацебо, особенно у пациентов старше 60 лет.

Фиброз ретикулина

Данные большого числа пациентов, получавших аТПО-р, демонстрируют низкий риск фиброза ретикулина костного мозга (в целом обратимого) без повышенного риска фиброза коллагена [22]. Риск прогрессирования в миелоидные злокачественные новообразования у этих пациентов также низок. В большинстве случаев степень фиброза не меняется при лечении аТПО-р, но имеет небольшой непрогрессивный характер. Ретикулиновый фиброз (I степени или $< II$ степени по Баумайстеру) наблюдается в 10–50 % случаев. Фиброз ретикулина тяжелой степени очень редко встречается в исследованиях аТПО-р [27].

Повышение уровня трансаминаз

Повышение уровня трансаминаз может отмечаться у 10 % пациентов, получающих элтромбопаг, и обычно наблюдается в 1-й год лечения пациентов с гипербилирубинемией, возникающей примерно в 4 % случаев при длительном применении [7, 27]. В период лечения элтромбопагом следует регулярно проводить анализы показателей функции печени [7].

В объединенном анализе 4 клинических исследований аватромбопага с включением 128 пациентов умеренные изменения (II–III степени) показателей функциональных тестов печени отмечались у 7 (5,5 %)

Таблица 3. Структура нежелательных явлений, развившихся при применении аватромбопага (адаптировано из [18])

Table 3. Structure of adverse events developed during the use of avatrombopag (adapted from [18])

Нежелательное явление Adverse event	Основное исследование Core trial				Основное исследование + расширение Core trial + expansion	
	Встречаемость, n (%) Incidence, n (%)		Частота, скорректированная по экспозиции, % Exposure-corrected incidence, %		Встречаемость, n (%) Incidence, n (%)	Частота, скорректированная по экспозиции, % Exposure-corrected incidence, %
	Плацебо Placebo	Аватромбопаг Avatrombopag	Плацебо Placebo	Аватромбопаг Avatrombopag	Аватромбопаг Avatrombopag	
Любое нежелательное явление Any adverse event	10 (58,8)	31 (96,9)	6,6	4,3	45 (95,7)	2,2
Головная боль Headache	2 (11,8)	12 (37,5)	1,3	1,6	14 (29,8)	0,7
Кровоподтек Bruise	4 (23,5)	10 (31,3)	2,6	1,4	19 (40,4)	0,9
Инфекция верхних дыхательных путей Upper respiratory tract infection	1 (5,9)	6 (18,8)	0,7	0,8	11 (23,4)	0,5
Артралгия Arthralgia	0	4 (12,5)	0	0,5	5 (10,6)	0,2
Носовое кровотечение Nose bleed	3 (17,6)	4 (12,5)	2,0	0,5	8 (17,0)	0,4
Утомляемость Fatigue	1 (5,9)	4 (12,5)	0,7	0,5	7 (14,9)	0,3
Кровоточивость десен Bleeding gums	0	4 (12,5)	0	0,5	8 (17,0)	0,4
Петехии Petechiae	1 (5,9)	4 (12,5)	0,7	0,5	7 (14,9)	0,3
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	0	2 (6,3)	0	0,3	9 (19,1)	0,4
Фарингит Pharyngitis	1 (5,9)	0	0,7	0	6 (12,8)	0,3
Гипертензия Hypertension	1 (5,9)	2 (6,3)	0,7	0,3	5 (10,6)	0,2
Назофарингит Nasopharyngitis	0	3 (9,4)	0	0,4	5 (10,6)	0,2
Любое серьезное нежелательное явление Any serious adverse event	1 (5,9)	9 (28,1)	0,7	1,2	15 (31,9)	0,7
Головная боль Headache	0	2 (6,3)	0	0,3	2 (4,3)	0,1
Рвота Vomiting	0	2 (6,3)	0	0,3	2 (4,3)	0,1
Снижение количества тромбоцитов Decreased platelet count	0	1 (3,1)	0	0,1	2 (4,3)	0,1

пациентов. При этом у большинства из них данные показатели вернулись к нормальным значениям без отмены терапии или снижения дозы препарата, а также не наблюдалось случаев отклонений IV степени или какого-либо повышения уровня билирубина. Таким образом, клинически значимой гепатотоксичности аватромбопага у взрослых с ИТП в клиническом исследовании не отмечалось [18]. При применении аватромбопага и ромиплостима в отличие от элтромбопага не требуется мониторинг функции печени [6, 23].

Развитие катаракты

О развитии катаракты сообщалось в 3 объединенных исследованиях элтромбопага у пациентов с хронической ИТП. В равной степени этот показатель был выше, чем в группе плацебо (8 % против 5 %) [7]. Частота развития катаракты при применении элтромбопага была сопоставима с таковой в группе плацебо [27].

В случае ромиплостима комплексный анализ безопасности в 14 клинических исследованиях выявил 34 случая катаракты (2,2 случая на 100 пациенто-лет) у больных, получавших ромиплостим, по сравнению с 1 случаем катаракты в объединенных контрольных группах (0,9 случая на 100 пациенто-лет) [27, 28].

В клинических исследованиях аватромбопага не сообщалось о развитии катаракты у пациентов, получавших данный препарат (табл. 4) [18].

В 2022 г. в России был зарегистрирован препарат аватромбопага Доптелет® (ООО «Сведиш Орфан Биовитрум АБ») для лечения тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени при подготовке к плановой инвазивной процедуре и с первичной хронической ИТП и неудовлетворительным ответом на предыдущую терапию [23]. На данный момент это единственный лекарственный препарат аватромбопага, зарегистрированный в России.

Таблица 4. Побочные эффекты агонистов рецепторов тромбопоэтина при лечении иммунной тромбоцитопении, зарегистрированные в клинических исследованиях [6, 7, 23, 24, 27, 28]

Table 4. Side effects of thrombopoietin receptor agonists in the treatment of immune thrombocytopenia reported in clinical trials [6, 7, 23, 24, 27, 28]

Нежелательное явление Adverse event	Аватромбопаг Avatrombopag	Элтромбопаг Eltrombopag	Ромиплостим Romiplostim
Фиброз ретикулина Reticulin fibrosis	Не сообщалось Not reported	6 % пациентов за 2 года наблюдения 6 % of patients over 2 years of follow-up	6 % (8/142) в течение медианы периода наблюдения 69 нед 6 % (8/142) over 69 weeks median follow-up
Тромбозы/тромбоэмболические явления (артериальные или ве- нозные) Thrombosis/thromboembolic events (arterial or venous)	7 % (9/128)	6 % (46/763)	5,9 % (39/653)
Повышение уровня печеночных трансаминаз Increased levels of liver transaminases	АЛТ – 3,1 % АСТ – 2,3 % ГГТ – 2,3 % ALT – 3.1 % AST – 2.3 % GGT – 2.3 %	АЛТ – 5 % АСТ – 4 % Билирубин – 4 % ALT – 5 % AST – 4 % Bilirubin – 4 %	Не сообщалось Not reported
Взаимодействие с катионами Interaction with cations	Нет хелатиру- ющей способности No chelating ability	Хелаты с кальцием и железом Chelates with calcium and iron	Нет хелатирующей способности No chelating ability
Катаракта Cataract	Не сообщалось Not reported	7 %	До 9 % за период наблюдения 8 лет 2,2 случая на 100 пациенто-лет в объединенном анализе Up to 9 % over an 8-year follow-up period 2.2 cases per 100 patient-years in the pooled analysis
Изменение пигментации кожи Change in skin pigmentation	Не сообщалось Not reported	Постмаркетинговые сообщения о гиперпигмен- тации и желтушности кожи Post-marketing reports of hyperpigmentation and jaundice of the skin	Не сообщалось Not reported

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

Note. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GGT – gamma-glutamyltransferase.

Заключение

Иммунная тромбоцитопения — частая причина геморрагического синдрома различной степени выраженности. Терапией 1-й линии для данного состояния являются глюкокортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины, которые при снижении эффективности или при наличии большого количества НЯ заменяют терапией 2-й линии. К терапии 2-й линии относят аТПО-р и спленэктомию. Назначение аТПО-р обеспечивает лучшие результаты лечения и повышает качество жизни пациентов, а также позволяет избежать спленэктомии. Появление нового аТПО-р — аватромбопага — расширяет возможности врача в лечении больных хронической ИТП. Препарат может назначаться во 2-й линии терапии ИТП сразу после снижения эффективности препаратов 1-й линии, а также предыдущих аТПО-р, спленэктомии и при других ситуациях.

Важными преимуществами препарата являются возможность его приема с пищей вне зависимости от ее состава, широкий диапазон дозирования и отсутствие значимой гепатотоксичности.

Оценивая характеристики аТПО-р, следует учитывать не только фармакоэкономические, фармакокинетические, фармакодинамические и механические характеристики этих агентов, но и данные об эффективности и безопасности, а также предпочтения пациента в отношении пути введения, необходимость постоянного мониторинга количества тромбоцитов и контроль употребления определенных видов продуктов питания, ограничивающих эффективность аТПО-р. Таким образом, применение аТПО-р в качестве препаратов выбора во 2-ю линию терапии является клинически эффективным и экономически оправданным в условиях реальной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. 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(11):2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
- Ковалева Л.Г., Сафонова Т.И. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа [электронный ресурс]. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_BIBL_A_010699665/ (дата обращения 04.02.2024).
- Kovaleva L.G., Safonova T.I. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) of adults. Primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Werlhof's disease [electronic resource]. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_BIBL_A_010699665/ (accessed 04.02.2024). (In Russ.).
- Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med* 2014;43(4 Pt 2):e49–59. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010
- Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 (дата обращения 04.02.2024).
- Clinical recommendations. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 (accessed 04.02.2024). (In Russ.).
- Birocchi S., Podda G.M., Manzoni M. et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets* 2021;32(2):216–26. DOI: 10.1080/09537104.2020.1745168
- Инструкция по медицинскому применению препарата Энплет. Amgen Europe, Нидерланды. Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/nplate__23142 (дата обращения 04.02.2024). Instructions for medical use of the drug Nplate. Amgen Europe, Netherlands. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/nplate__23142 (accessed 04.02.2024). (In Russ.).
- Инструкция по медицинскому применению препарата Револейд. Novartis Pharma, Швейцария. Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/revolade__23470 (дата обращения 04.02.2024). Instructions for medical use of the drug Revolade. Novartis Pharma, Switzerland. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/revolade__23470 (accessed 04.02.2024). (In Russ.).
- Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N. et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357(22):2237–47. DOI: 10.1056/NEJMoa073275
- Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T. et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol* 2022;197(3):359–66. DOI: 10.1111/bjh.18081
- Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
- Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [published correction appears in *Blood Adv* 2020;4(2):252]. *Blood Adv* 2019;3(23):3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966
- Puavilai T., Thadanipon K., Rattanasiri S. et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol* 2020;188(3):450–9. DOI: 10.1111/bjh.16161
- Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9610):395–403. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2
- Corman S.L., Mohammad R.A. Eltrombopag: a novel oral thrombopoietin receptor agonist [published correction appears in *Ann Pharmacother* 2010;44(7–8):1352–3]. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):1072–9. DOI: 10.1345/aph.1P042
- Zhang Y., Kolesar J.M. Eltrombopag: an oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Ther* 2011;33(11):1560–76. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.10.004
- Çekdemir D., Güvenç S., Özdemirkıran F. et al. A multi-center study on the efficacy of eltrombopag in management of refractory chronic immune thrombocytopenia: a real-life experience. *Turk J Haematol* 2019;36(4):230–7. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0307
- Moulis G., Bagheri H., Sailler L. et al. Are adverse drug reaction patterns different between romiplostim and eltrombopag? 2009–2013 French Pharmacovigilance assessment. *Eur J Intern Med* 2014;25(8):777–80. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.09.006
- Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J. et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018;183(3):479–90. DOI: 10.1111/bjh.15573
- Capecchi M., Serpenti F., Giannotta J. et al. Off-label use of thrombopoietin receptor agonists: case series and review

- of the literature. *Front Oncol* 2021;11:680411. DOI: 10.3389/fonc.2021.680411
20. Wang K., Shao Y., Li C. et al. Effect of thrombopoietin receptor agonist on health-related quality of life and platelet transfusion burden for patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2022;101(10):2219–29. DOI: 10.1007/s00277-022-04950-4
 21. Hernández-Sánchez J.M., Bastida J.M., Alonso-López D. et al. Transcriptomic analysis of patients with immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. *Platelets* 2020;31(8):993–1000. DOI: 10.1080/09537104.2019.1702156
 22. Al-Samkari H., Kuter D.J. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719841735. DOI: 10.1177/2040620719841735
 23. Инструкция по медицинскому применению препарата Допте-лет. Swedish Orphan Biovitrum Ab, Швеция. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/doptelet> (дата обращения 28.01.2024). Instructions for medical use of the drug Doptelet. Swedish Orphan Biovitrum Ab, Sweden. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/doptelet> (accessed 28.01.2024). (In Russ.).
 24. Rodeghiero F., Stasi R., Giagounidis A. et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol* 2013;91(5):423–36. DOI: 10.1111/ejh.12181
 25. Wong R.S.M., Saleh M.N., Khelif A. et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study [published correction appears in *Blood* 2018;131(6):709]. *Blood* 2017;130(23):2527–36. DOI: 10.1182/blood-2017-04-748707
 26. Kuter D.J., Newland A., Chong B.H. et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol* 2019;185(3):503–13. DOI: 10.1111/bjh.15803
 27. Ghanima W., Cooper N., Rodeghiero F. et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica* 2019;104(6):1112–23. DOI: 10.3324/haematol.2018.212845
 28. Cines D.B., Gernsheimer T., Wasser J. et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. *Int J Hematol* 2015;102(3):259–70. DOI: 10.1007/s12185-015-1837-6

Вклад авторов

С.Г. Захаров: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
Т.А. Митина: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания;
А.В. Захарова, О.П. Мадзяра, Р.В. Варданын: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
И.Н. Контиевский, Ю.Б. Черных, Л.Л. Высоцкая, Ю.Ю. Чуksина, О.Р. Журавлев, З.М. Харасова, Е.В. Трифонова, К.А. Белоусов, З.Р. Текеева: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
Е.В. Катаева, Л.В. Иваницкий, Н.В. Горгун: подготовка статьи.

Authors' contributions

S.G. Zakharov: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
T.A. Mitina: concept and design development, rationale for the article and verification of critical intellectual content;
A.V. Zakharova, O.P. Madzyara, R.V. Vardanyan: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
I.N. Kontievskii, Yu.B. Chernykh, L.L. Vysotskaya, Yu.Yu. Chuksina, O.R. Zhuravlev, Z.M. Kharasova, E.V. Trifonova, K.A. Belousov, Z.R. Tekeeva: data collection and processing, data analysis and interpretation;
E.V. Kataeva, L.V. Ivanitskiy, N.V. Gorgun: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>
Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>
А.В. Захарова / A.V. Zakharova: <https://orcid.org/0009-0008-0134-1049>
О.П. Мадзяра / O.P. Madzyara: <https://orcid.org/0009-0007-6243-1884>
И.Н. Контиевский / I.N. Kontievskii: <https://orcid.org/0000-0001-9337-6784>
Р.В. Варданын / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>
Е.В. Катаева / E.V. Kataeva: <https://orcid.org/0000-0003-2650-7646>
Ю.Б. Черных / Yu.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7271-1560>
Л.Л. Высоцкая / L.L. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4604-2842>
Л.В. Иваницкий / L.V. Ivanitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-5761-7891>
Ю.Ю. Чуksина / Yu.Yu. Chuksina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-1759>
О.Р. Журавлев / O.R. Zhuravlev: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2537>
Н.В. Горгун / N.V. Gorgun: <https://orcid.org/0009-0006-4201-3071>
З.М. Харасова / Z.M. Kharasova: <https://orcid.org/0009-0005-5304-874X>
Е.В. Трифонова / E.V. Trifonova: <https://orcid.org/0000-0002-1576-1449>
К.А. Белоусов / K.A. Belousov: <https://orcid.org/0000-0001-9028-7671>
З.Р. Текеева / Z.R. Tekeeva: <https://orcid.org/0000-0001-8327-2500>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 05.02.2024. **Принята к публикации:** 29.02.2024.
Article submitted: 05.02.2024. **Accepted for publication:** 29.02.2024.