Элтромбопаг при резистентном течении первичной иммунной тромбоцитопении: собственное наблюдение

Г.А. Дудина[1], И.Н. Контиевский[1], В.Н. Перова[2]

Eltrombopag in treatment of refractory primary immune thrombocytopenia: case report

G.A. Dudina[1], I.N. Kontievskiy[1], and V.N. Perova[2]

ABSTRACT

We present the case which demonstrates high efficacy of eltrombopag in refractory immune thrombocytopenia. It is shown that the effect can last for 2 months after the first course and, also, after the repeated course of therapy for relapse.

Keywords: immune thrombocytopenia, eltrombopag, Revolade.

[1] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute

[2] Dubna municipal hospital, Dubna

Контакты: dudina_gal@mail.ru

Принято в печать: 13 марта 2013 г.

РЕФЕРАТ

Представлено описание собственного клинического наблюдения высокой эффективности элтромбопага при рефрактерном течении иммунной тромбоцитопении. Показано, что эффект может сохраняться в течение 2 мес. после первой терапии, а также при повторном использовании препарата во время рецидива.

Ключевые слова:
иммунная тромбоцитопения, элтромбопаг, Революлейд.

Проблемы лечения иммунной тромбоцитопении (ИТП) обусловлены прежде всего ограниченным выбором лекарственных средств. Особую сложность представляет ведение больных с рефрактерным течением заболевания при наличии геморрагического синдрома. В последние годы арсенал препаратов, эффективных при рефрактерной ИТП, расширился за счет появления нового класса — миметиков тромбопоэтина, или агонистов рецептора тромбопоэтина (ромиплостим, элтромбопаг).

Элтромбопаг (Революлейд, «ГлаксоСмитКляйн», Великобритания) — низкомолекулярный непептидный агонист рецепторов тромбопоэтина для приема внутрь. Препарат стимулирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов в костном мозге, в результате чего происходит дозозависимое увеличение функционально активных тромбоцитов в крови [1]. Эффективность элтромбопага не зависит от проведения пациенту спленэктомии. У большинства больных при приеме элтромбопага внутрь в дозе 50 мг/сут количество тромбоцитов повышается до «безопасного» с точки зрения развития кровотечений уровня в течение 1–2 нед., сохраняясь стабильным на протяжении всего периода приема препарата, и начинает снижаться после 1–2 нед. его отмены [2, 3].

В данной публикации мы представляем клиническое наблюдение эффективного применения элтромбопага при рефрактерном течении ИТП, когда были исчерпаны практически все современные возможности лечения.

Пациент А., 1965 года рождения, житель Московской области. Диагноз: иммунная тромбоцитопения, непрерывно рецидивирующее течение. Состояние после спленэктомии, выполненной 01.10.2010 г. Генерализованный геморрагический синдром.

Анамнез: впервые появление синяков спонтанно и при минимальной травматизации пациент отметил в 2004 г. При обследовании в общем анализе крови было выявлено снижение уровня тромбоцитов до 40×10^9/л. Периодически, по рекомендации терапевта, принимал преднизолон по 40 мг/сут с постепенным снижением дозы до полной отмены. На фоне кортикостероидной терапии наблюдались кратковремен-

[1] Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

[2] МУЗ Дубнинская ГБ, Дубна

ная нормализация уровня тромбоцитов и исчезновение симптомов кровоточивости. В августе 2009 г. впервые был госпитализирован в клинику гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова для обследования и определения тактики лечения. Уровень тромбоцитов — 11–25 × 10^9/л. В миелограмме от 13.08.2009 г.: бластные клетки — 1,8 %, лимфоциты — 8,3 %, нейтрофилы — 55,2 %, моноциты — 2,8 %, плазматические клетки — 0,5 %, эозинофилы — 2,3 %, эритрокариоциты — 29,1 %, миелокариоциты — 275 × 10^9/мкл, мегакариоциты — 10–20 в препарате.

Пациенту установлен диагноз: Хроническая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (Солумедрол 1000 мг, 3 введения). С 16.08.2009 г. назначен преднизолон 90 мг/сут (из расчета 1 мг/кг). Больной принимал препарат в указанной дозе в течение 1 мес. с последующей постепенной отменой (шаг — 1 таблетка в неделю). Из нежелательных явлений отмечались периферические отеки, артериальная гипертензия. Ко времени отмены преднизолона уровень тромбоцитов составлял 60 × 10^9/л, а еще через 2 мес. — 3–4 × 10^9/л. В мае 2010 г. больному проведен курс терапии ритуксимабом (4 введения 1 раз в неделю, 800–1000–1000–1000 мг). Наблюдалось повышение уровня тромбоцитов до 140 × 10^9/л в течение 2 нед.

В сентябре 2010 г. констатирован рецидив заболевания с выраженным генерализованным геморрагическим синдромом в виде сливных кожных геморрагий, носовых, десневых кровотечений и числом тромбоцитов 3–5 × 10^9/л. Госпитализирован в хирургическое отделение Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 21.09.2010 г., где после предоперационной подготовки при уровне тромбоцитов 80 × 10^9/л 01.10.2010 г. больному выполнена лапароскопическая спленэктомия. Динамика уровня тромбоцитов: 01.10.2010 г. (в день операции) — 67 × 10^9/л; 03.10.2010 г. — 55 × 10^9/л; 04.10.2010 г. — 52 × 10^9/л. В связи с отсутствием эффекта в течение 2 мес. после выполнения спленэктомии (в декабре 2010 г. в общем анализе крови единичные тромбоциты) пациенту в декабре 2010 г. проведена химиотерапия винкристином (4 еженедельных введения, последнее — 30.12.2010 г.). Наблюдались нежелательные явления в виде тяжелой полинейропатии, анорексии, снижения массы тела на 25 кг. Уровень тромбоцитов после химиотерапии не превышал 20–30 × 10^9/л.

Больной консультирован 04.02.2011 г. в отделении гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга Центра им. Н.И. Пирогова. С учетом резистентности к кортикостероидам, ритуксимабу, спленэктомии, винкристину рекомендовано применение агонистов рецептора тромбопоэтина; при неэффективности — рассмотреть вопрос о возможности проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

С июля 2011 г. по март 2012 г. пациенту осуществлялись еженедельные введения препарата ромиплостим (Энплейт) в дозе 1 мкг/кг. Максимальный уровень тромбоцитов — 60–120 × 10^9/л при сохраняющемся рецидивирующем геморрагическом синдроме.

С 20.03.2012 г. по июнь 2012 г. проводилась терапия элтромбопагом (Революйд) в дозе 50 мг ежедневно. Уже через неделю применения препарата был достигнут безопасный с точки зрения кровотечений уровень тромбоцитов — 100 × 10^9/л (до начала лечения — 35 × 10^9/л). На 14-й день приема количество тромбоцитов составило 234 × 10^9/л, и оно сохранялось в пределах нормальных значений не только в течение всего периода применения элтромбопага, но и на протяжении 2 мес. после его отмены (тромбоциты 20.08.2012 г. — 304 × 10^9/л). В начале сентября констатирован рецидив с появлением подкожных гематом и десневых кровотечений, в связи с чем 03.09.2012 г. прием элтромбопага возобновлен в прежней дозе — 50 мг/сут. Геморрагический синдром полностью купирован, уровень тромбоцитов нормализовался и сохранялся в пределах нормы в течение более 5 мес. (тромбоциты 14.01.2013 г. — 165 × 10^9/л). При повышении числа тромбоцитов более 300 × 10^9/л прием препарата прерывался до снижения уровня тромбоцитов менее 200 × 10^9/л.

К особенностям описанного клинического наблюдения следует отнести следующее:

- ко времени начала терапии элтромбопагом у пациента наблюдалась рефрактерность практически ко всем возможным вариантам лечения — кортикостероидам (преднизолон), спленэктомии, ритуксимабу, цитостатическим препаратам (винкристин);
- клинико-гематологический эффект после первого цикла лечения элтромбопагом сохранялся без какой-либо дополнительной терапии около 2 мес.;
- повторное назначение элтромбопага оказалось эффективным и обеспечивающим полный контроль над геморрагическим синдромом.

Данное клиническое наблюдение подтверждает недавно опубликованные результаты исследования REPEAT [4], свидетельствующие о сохранении высокой эффективности элтромбопага при его повторном использовании. Учитывая наличие выраженного геморрагического синдрома вне применения агонистов рецептора тромбопоэтина, отсутствие эффекта от других препаратов, хорошую переносимость элтромбопага, у данного пациента планируется продолжать лечение элтромбопагом в интермиттирующем режиме.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kalota A., Brennan K., Erickson-Miller C.L. et al.* Effects of SB559457, a novel small molecule thrombopoietin receptor (TpoR) agonist, on human hematopoietic cell growth and diff erentiation. Blood 2004; 104: 796a (abstr 2913).

2. *Bussel 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; 373: 641–8.

3. *Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. et al.* Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet 2010; 376: 1–10.

4. *Bussel J.B., Saleh M.N., Vasey S.Y. et al.* Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). British Journal of Haematology (http:onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12169/full).