

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

Новая терапия рекомбинантным тромбопоэтином человека для лечения иммунной тромбоцитопении (ИТП) при беременности

Жаньюань Конг,^{1,*} Пинг Квин,^{1,*} Шан Цзяо,^{1,*} Хай Жоу,¹ Хонг Ли,² Ренчи Янг,³ Сяофан Лию,³ Жаннмин Луо,⁴ Жичун Ли,⁵ Гучао Жи,⁵ Жонгуан Куи,⁶ Юшенг Бай,⁷ Юся Ву,⁷ Линлин Шао,¹ Жун Пенг,^{1,8} Джун Ма,⁹ и Минг Ху^{1,10}

¹ Отделение гематологии, госпиталь Цзилу, университет Шаньдун, Цзинань, Китай; ² Народная больница г. Шиян, Шиян, Китай; ³ Государственная лаборатория экспериментальной гематологии, Институт гематологии и заболеваний крови, Китайская академия медицинских наук и Объединенный медицинский колледж Пекина, Тяньцзинь, Китай; ⁴ Вторая больница Хэбэйского медицинского университета, Шицзячжуан, Китай; ⁵ Народная больница г. Пуян, Пуян, Китай; ⁶ Академическая клиника университета Циндао, Циндао, Китай; ⁷ Больница традиционной китайской медицины Синцзян-Уйгурского автономного района, Урумчи, Китай; ⁸ Главная Лаборатория ремоделирования сердечно-сосудистой системы и функциональных исследований, Министерство образования Китая и Министерство здравоохранения Китая, больница Цзилу, университет Шаньдун, Цзинань, Китай; ⁹ Харбинский Институт гематологии и онкологии, Первая Харбинская больница, Харбин, Китай; и ¹⁰ Главная лаборатория гематологии/иммунологии провинции Шаньдун, творческая студия научно-технических ведущих талантов, госпиталь Цзилу, университет Шаньдун, Цзинань, Китай

Ключевые моменты

- рЧТП (рекомбинантный тромбопоэтин человека) – потенциально эффективный и безопасный вариант лечения ИТП во время беременности

Целью данного исследования было определение безопасности и эффективности рекомбинантного тромбопоэтина человека (рЧТП) для лечения иммунной тромбоцитопении (ИТП) в период беременности. В исследование были включены беременные пациентки с ИТП, у которых количество тромбоцитов составляло менее $30 \times 10^9/\text{л}$, проявлялись кровотечения, отсутствовала реакция на кортикостероиды и/или внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), и развилась рефрактерность к переливанию тромбоцитарной массы. Тридцать одна пациентка получала рЧТП в начальной дозе 300 Ед/кг один раз в день в течение 14 дней. У двадцати трех пациентов отмечалась ответная реакция на лечение (74,2%), включая 10 пациенток с полной ответной реакцией ($> 100 \times 10^9/\text{л}$) и 13 пациенток с реакцией

($30-100 \times 10^9/\text{л}$). По всей видимости, рЧТП заметно приостанавливал кровотечения, даже у пациенток с отсутствием реакции на лечение. рЧТП хорошо переносился пациентками. Головокружение, утомляемость и боль в месте инъекции отмечались у 1 пациентки для каждого симптома. У новорожденных не наблюдались врожденные заболевания или задержки в развитии в среднем периоде последующего наблюдения на протяжении 53 (интервал от 39 до 68) недель. В заключение, рЧТП является потенциально безопасным и эффективным выбором лечения для пациенток с ИТП во время беременности. Наша работа проложила путь для дальнейшего изучения клинического применения рЧТП и других тромбопоэтических агентов для лечения ИТП во время беременности. Это исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov под номером NCT02391272. (Кровь, 2017, 130 (9): 1097-1103)

Введение

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – приобретенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся временным или постоянным уменьшением количества тромбоцитов.¹ ИТП способствует как повышенное разрушение тромбоцитов, вызванное аутоантителами к гликопротеиновой оболочке тромбоцитов, так и недостаточная выработка тромбоцитов.²⁻⁶ ИТП является наиболее распространенной причиной тромбоцитопении в период ранней беременности,⁷ на фоне 5% всех случаев тромбоцитопении у беременных женщин.⁸⁻¹⁰ Пациентки с тяжелой формой тромбоцитопении (количество тромбоцитов составляет $< 20 \times 10^9/\text{л}$) подвержены риску спонтанного кровотечения, послеродового кровотечения и отслойки плаценты.⁸

Аутоантитела к тромбоцитам типа IgG могут проходить через плацентарный барьер и привести к фетальной или преходящей неонатальной тромбоцитопении. От 8,9% до 14,7% новорожденных у беременных женщин с ИТП имеют тяжелую форму тромбоцитопении, а частота внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) составляет около 1,5%.¹¹

Подобно небеременным взрослым пациентам с ИТП, терапия "первой линии" включает кортикостероиды и внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). В недавнем ретроспективном исследовании Sun et al. сообщалось, что процент положительного клинического ответа у беременных пациенток с ИТП на ВВИГ либо кортикостероиды составлял менее 40% и мог быть еще ниже, чем у неберемен-

ных пациентов.¹² Варианты вспомогательного лечения в этом случае ограничены, если у пациентов отсутствует положительная реакция на первичные методы лечения.

Рекомбинантный тромбопоэтин человека (рЧТП) представляет собой гликозилированный тромбопоэтин полной длины с молекулярной массой 90 000 дальтон, синтезируемый в клетках яичника китайского хомячка и очищенный с использованием методов биоинженерии. рЧТП представляет собой рекомбинантную форму с-Mpl лиганда. Он поддерживает аминокислотную последовательность, идентичную эндогенному ТПО, но в последующем гликозилированную.¹³ Было доказано в ходе исследований на людях и на животных, что он активен.^{14,15} рЧТП был одобрен Государственным управлением по контролю качества медикаментов и продуктов питания Китая для лечения хронической ИТП, резистентной к терапии "первой линии". Многоцентровое рандомизированное исследование показало, что рЧТП быстро увеличивал количество тромбоцитов с общим процентом положительного клинического ответа 60,3% у пациентов со стероид-резистентным ИТП.¹⁴ Однако рЧТП не испытывался для лечения пациенток с ИТП во время беременности. Здесь мы провели проспективное многоцентровое открытое исследование для изучения возможности клинического применения рЧТП для лечения ИТП во время беременности.

Подано на рассмотрение 8 января 2017 года; принято 10 июня 2017 г. Предоставлен онлайн в виде Первого печатного издания Blood, 19 июня 2017 года; DOI 10.1182/blood-2017-01-761262.

* Z.K., P.Q. и S.X. в равной степени способствовали этой работе.

Представлено устно в виде тезисов на 58-м ежегодном собрании Американского Общества гематологии, Орlando, Флорида, 5 декабря 2016 года.

В этом выпуске содержится комментарий Inside Blood по этой статье.

Расходы на публикацию этой статьи частично покрывались за счет размещения рекламы. Поэтому, и только для того, чтобы указать этот факт, настоящая статья содержит обозначение «реклама» в соответствии с разделом 1734 USC.

© 2017 Американское общество гематологии

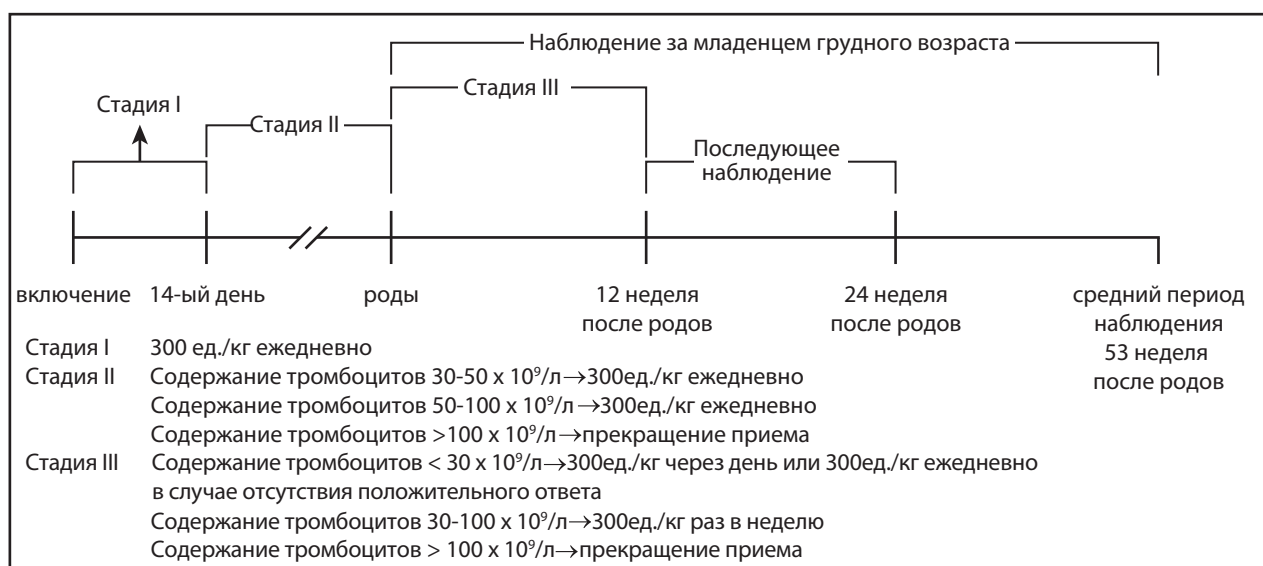


Рисунок 1. Схема дозирования рЧТП.

Методы

План клинического исследования

Целью этого многоцентрового открытого несравнительного исследования было определение безопасности и эффективности рЧТП у кортикостероид/ВВИГ-резистентных пациентов с ИТП во время беременности. В этом исследовании приняли участие восемь больниц Китая. Протокол был утвержден комитетами по этике всех участвующих больниц. Информированное согласие было получено от каждого пациента в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все авторы имеют полный доступ к основным данным клинических испытаний.

Пациенты

В исследование были включены пациентки из 8 центров в Китае. Подтверждение и переподтверждение диагноза ИТП основывалось на международном консенсусном докладе об изучении и лечении первичной иммунной тромбоцитопении¹¹ и консенсусе китайских экспертов по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении у взрослых (версия 2016).¹⁶ Критерии отбора включали беременных женщин от 18 до 50 лет с симптомами проявления кровотечения и отсутствием положительного ответа на кортикостероиды и/или ВВИГ (могли быть со стабильной дозой кортикостероидов при отборе), а также с рефрактерностью к переливанию тромбоцитарной массы. Пациентки, у которых 2 последовательных скорректированных прироста тромбоцитов через час после переливания составляли менее $10 \times 10^9/\text{л}$, считались такими, у которых есть рефрактерность тромбоцитов. Количество тромбоцитов у пациенток было ниже $30 \times 10^9/\text{л}$. Внутриутробный возраст плода был больше 12 недель.

Исключались пациентки со следующими состояниями или диагнозами: вирус-индуцированная тромбоцитопения; функциональные нарушения сердца, почек, печени или легких; тяжелый иммунодефицит; другие аутоиммунные заболевания, положительные антиядерные антитела, антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт или прямая проба Кумбса. Также исключались пациентки, которые получали химиотерапию или антикоагулянты в течение 3 месяцев до скрининга или другую специальную вторичную терапию ИТП в течение 3 месяцев до скрининга.

Процедуры

Все подходящие участники получали рЧТП в начальной дозе 300 ед./кг один раз в день подкожным введением в течение 14 дней, а затем получали последовательную поддерживающую терапию. Чтобы уменьшить риск тромбоцитоза во время поддерживающей терапии,¹⁷ дозу постепенно снижали до 300 ед./кг через день, когда количество тромбоцитов превышало $50 \times 10^9/\text{л}$, и прекращали лечение, когда

количество тромбоцитов превышало $100 \times 10^9/\text{л}$. После родов дозировку в дальнейшем снижали до 300 ед./кг еженедельно и корректировали ее, если количество тромбоцитов не могли поддерживать на уровне выше $30 \times 10^9/\text{л}$. Если количество тромбоцитов не превышало $30 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2 недель или уменьшилось ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ и не достигало уровня $30 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2 недель после корректировки дозы, лечение прекращалось (рисунок 1). Если пациенты испытывали сильные симптомы кровотечения, разрешалось переливание тромбоцитов. Любые потребности в дополнительных специальных процедурах для лечения ИТП считались терапевтической неудачей.

Таблица 1. Базовые характеристики пациенток, включенных в исследование (n=31)

Характеристики	Все пациентки (n = 31)
Возраст, средний (МКИ), лет	26 (24-33)
Внутриутробный возраст плода, средний (МКИ), недель	24 (16-27)
13-17 нед. n (%)	11 (35.5)
18-22 нед. n (%)	5 (16.1)
23-27 нед. n (%)	8 (25.8)
28-32 нед. n (%)	4 (12.9)
≥ 33 нед. n (%)	3 (9.7)
Кол-во тромбоцитов при включении в исследование, сред (МКИ), $10^9/\text{л}$	10 (6-12)
Беременная первый раз, n(%)	29 (93.5)
Сопутствующие заболевания, n(%)	
Повышенное кровяное давление	3 (9.7)
Диабет	4 (12.9)
Диагностика ИТП, n(%)	
До беременности	23 (74.2)
Во время беременности	8 (25.8)
Предшествующая терапия, n(%)	
Дексаметазон + переливание тромбоцитов	7 (22.6)
Преднизон + переливание тромбоцитов	8 (25.8)
ВВИГ + переливание тромбоцитов	9 (29.0)
Дексаметазон + ВВИГ + переливание тромбоцитов	2 (6.5)
Преднизон + ВВИГ + переливание тромбоцитов	4 (12.9)
Дексаметазон + Преднизон + ВВИГ + переливание тромбоцитов	1 (3.2)
Максимальное количество тромбоцитов при предшествующей терапии, n(%)	
$< 30 \times 10^9/\text{л}$	31 (100)
$\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	0 (0)
Общее количество перелитых тромбоцитов на пациента (ед.)*, сред (МКИ)	10 (6-17)
Рефрактерность к переливанию тромбоцитов, n (%)	31 (100)
Пациенты со стабильной дозировкой (15-30 мг/сутки) преднизона с момента зачисления в исследование, n(%)	10 (32.3)

Дех, дексаметазон; Пред, преднизон.

* Продукт аферезных тромбоцитов: $2.5 \times 10^{11}/\text{ед.}$

Таблица 2. Шкала оценки кровотечения до и после лечения

Шкала оценки	Включение, n (%)	14 день, n (%)
0	0 (0)	25 (80.6)
1	19 (61.3)	4 (12.9)
2	10 (32.3)	2 (6.5)
3	2 (6.4)	0 (0)
4	0 (0)	0 (0)

Результаты лечения

Первичной конечной точкой было количество тромбоцитов больше $30 \times 10^9/\text{л}$ на 14-й день исследования. Количество тромбоцитов определялось в каждом объединенном центре. Полный положительный ответ на лечение определялся количеством тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствием кровотечения. Положительный ответ на лечение определялся количеством тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствием кровотечения. Количество тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ определяло отсутствие ответа на лечение. Мы рассмотрели следующие вторичные конечные точки: побочные эффекты у матерей и новорожденных; количество тромбоцитов у новорожденных при рождении, на 3-й день и 7-й день, если необходимо (тромбоцитопенические новорожденные), и 42-й день; мертворождение, преждевременные роды (до 37 недель беременности) и вес при рождении $< 2,5$ кг. Побочные эффекты регистрировались и оценивались в соответствии с Общей терминологией критериев нежелательных явлений, версия 4.0. Состояние всех пациенток оценивалось еженедельно для определения эффективности и безопасности лечения во время беременности и с интервалом в 4 недели в течение 24 недель после родов. После рождения педиатры ежемесячно измеряли физические показатели младенца (например, рост, вес, окружность головы, окружность грудной клетки, окружность живота) и проводили оценку развития (например, общая моторика, мелкая моторика, адаптивная способность, язык и социальное поведение) в соответствии с китайскими стандартами роста детей и шкалой развития Гезелла.¹⁸

Оценка кровотечения проводилась на первый и 14-й дни, в соответствии с шкалой оценки, указанной рабочей группой ИТП «Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto».¹⁹ Тяжесть кровотечения оценивалась следующим образом: степень 0, отсутствие кровотечения; степень 1, петехии; степень 2, экхимозы и/или капание с умеренной потерей крови; степень 3, крупные слизистые кровоизлияния с обильной потерей крови без осложнений; и степень 4, крупное слизистое и/или паренхиматозное кровоизлияние с обильной потерей крови с осложнениями и/или угрозой для жизни или смертельным исходом.

В предыдущих исследованиях нейтрализующие антитела, направленные на эндогенный ТП, были обнаружены у пациентов, получавших пегилированный рекомбинантный человеческий метакариотарный фактор роста и развития.^{13,20,21} Поэтому антитела к сывороточному ТП измеряли с помощью иммуоферментного анализа с ферментной меткой через 4 недели после получения первой дозы, в конце лечения рЧТП и через 6 месяцев после родов.²²

Учитывая опасения, что рЧТП может проходить через плаценту, уровни ТП в пуповинной крови были измерены у новорожденных от здоровых женщин и от пациенток с ИТП, получивших лечение рЧТП с использованием комплектов иммуоферментного анализа с ферментной меткой (R & D Systems) в соответствии с инструкциями изготовителя. Также измерялись уровни сывороточной ТП у матерей с ИТП до и после лечения с рЧТП для подтверждения измеримости экзогенного ТП.

Статистический анализ

Все участники, которые получили, по меньшей мере, 1 дозу рЧТП, были включены в основные анализы и анализы безопасности. Исходные характеристики исследуемой группы пациентов были обобщены с использованием дескриптивных статистических методов. Корреляции были проанализированы с использованием корреляции Спирмана. Отличия между группами анализировали с помощью точного критерия Фишера или t-критерия. Значение P менее 0,05 считалось статистически значимым. Управление данными и статистический анализ проводились с использованием Пакета

программ обработки статистических данных общественных наук, версия 22.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс). Это исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov как NCT02391272.

Результаты

Пациентки

В период с 20 марта 2015 года и по 17 ноября 2015 года в исследование было включено 32 беременных пациентки с ИТП. У одной пациентки диагноз изменился с ИТП на апластическую анемию до начала лечения. Все матери с ИТП проходили обследование до окончания 24-й недели после родов. Средний период наблюдения для младенцев составлял 53 (интервал от 39 до 68) недели.

Средний возраст беременных пациенток с ИТП составлял 26 лет (межквартильный интервал [МКИ], 24-33 года), и 93,5% (29/31) из них были первобеременными (таблица 1). Средний внутриутробный возраст плода на момент включения в исследование составлял 24 недели (МКИ, 16-27 недель) (таблица 1). Среднее количество тромбоцитов при включении в исследование составляло $10 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ, 6-12 $\times 10^9/\text{л}$) (таблица 1). У трех пациенток была сопутствующая гипертоническая болезнь, вызванная беременностью, а у 4 – диабет, связанный с беременностью (таблица 1). У семидесяти четырех процентов (23/31) из этих пациенток была диагностирована ИТП до беременности, а у 25,8% (8/31) была диагностирована ИТП во время беременности (таблица 1). Ни у кого из зарегистрированных беременных пациенток с ИТП никогда не регистрировался ответ на предыдущие курсы лечения. Хотя у некоторых пациенток временно увеличивалось количество тромбоцитов, ни один из их пиковых показателей не превышал $30 \times 10^9/\text{л}$ (таблица 1). Всем пациенткам производили множественные переливания, вследствие чего у них развилась рефрактерность к переливанию тромбоцитов до включения в исследование (таблица 1). Среднее общее количество тромбоцитов, переливаемых одной пациентке, составляло 10 единиц (МКИ, 6-17 единиц, таблица 1). Десять пациенток получали стабильную дозу (МКИ, 15-30 мг/сут) преднизона после включения в исследование (таблица 1). В день включения у большинства пациенток были оценены показатели кровотечения для степени 1 с петехиями или степени 2 с гематуриями (таблица 2). У двоих пациентов степень кровотечения оценили как 3 с кровотечением десны и влажлища, соответственно (таблица 2).

Клинический ответ

У 74,2% (23/31) из этих пациенток отметили клинический ответ на начальную 14-дневную терапию с рЧТП, в том числе у 10 был полный ответ, и у 13 – ответная реакция. У восьми пациенток не было ответной реакции, хотя количество их тромбоцитов незначительно увеличилось (рис. 2). Среднее количество тромбоцитов у пациенток, ответивших на лечение, составило $100 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ, 36-160 $\times 10^9/\text{л}$) на 14 день. На 14-й день у большинства участников была определена степень 0 (25/31, 80,6%, таблица 2). По-видимому, у 26 пациенток улучшились симптомы кровотечения. Среди 23 респондентов только у 1 все еще отмечались кровоизлияние (петехии). У 4 пациенток, не ответивших на

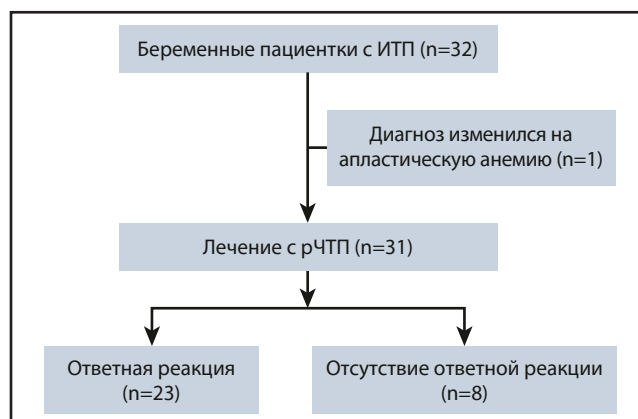


Рисунок 2. Структурная схема испытания.

лечение, улучшились показатели кровотечения, хотя количество тромбоцитов у них не соответствовало уровню ответа. Частота ответов на лечение у пациентов со стабильной дозой преднизона и без нее на момент включения составляла 70,0% (7/10) и 76,2% (16/21), а среднее количество тромбоцитов на 14 день составило $84 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ, $28-141 \times 10^9/\text{л}$) и $36 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ, $25-127 \times 10^9/\text{л}$). Между этими двумя группами не было существенной разницы ($P > 0,999$; $P = 0,264$). Кроме того, пиковое количество тромбоцитов во время предыдущего лечения не влияло на то, реагировали ли пациентки на лечение с рЧТП ($P = 0,492$).

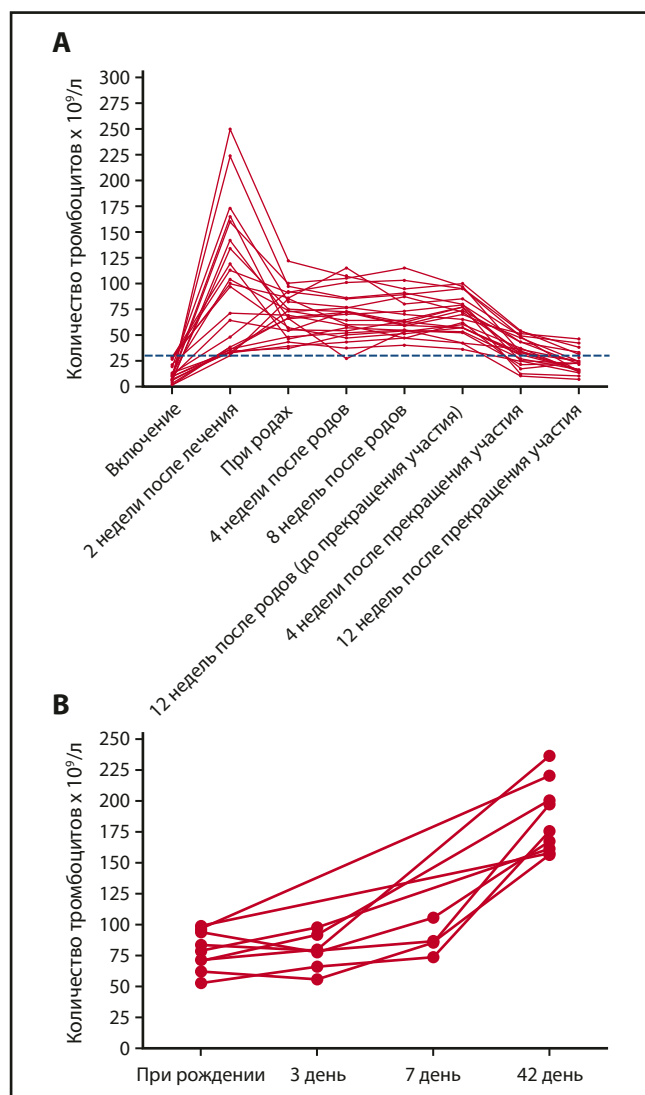


Рисунок 3. Динамическое изменение количества тромбоцитов. (А) Количество тромбоцитов у пациенток, ответивших на лечение ($n = 23$). (В) Количество тромбоцитов у тромбоцитопенических новорожденных ($n = 9$). Точки указывают количество тромбоцитов у пациенток. Пунктирная линия указывает количество тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$.

У одной из пациенток, ответивших на лечение, была временная потеря ответной реакции во время лечения после родов. Хотя в это же время был диагностирован грипп, связь между гриппом и уменьшением количества тромбоцитов была неясна. После корректировки дозы рЧТП от 300 ед./кг еженедельно до 300 ед./кг через день количество тромбоцитов при следующем обследовании превысило $50 \times 10^9/\text{л}$.

Количество тромбоцитов постепенно снижается после отмены рЧТП. Уровень безрецидивной выживаемости (количество тромбоцитов не менее $30 \times 10^9/\text{л}$) на 4 и 12 неделю после отмены рЧТП составил 69,6% (16/23) и 21,7% (5/23) соответственно (рисунок 3А).

Безопасность матерей

Безопасность и побочные эффекты оценивались у каждого из 31 участника. рЧТП хорошо переносился пациентками. Наблюдались только умеренные ранее отмеченные побочные эффекты, в том числе 1 случай головокружения, 1 случай утомляемости и 1 случая болезненности в месте инъекции (таблица 3).^{14,23} В течение периода наблюдения не было отмечено никаких новых побочных эффектов, и никаких новых побочных эффектов, связанных с прекращением исследований. Об акушерских состояниях не сообщалось. Среди участников не было обнаружено антител к ТП.

Безопасность младенцев

Также осуществили оценку безопасности 31 младенца. Семь беременностей (22,6%, в том числе 4 пациента с ответной реакцией и 3 с отсутствием реакции) разрешились с помощью кесарева сечения, а 24 – вагинальными родами. У всех 31 новорожденного средний внутриутробный возраст плода составил 39 недель (МКИ, 37-40 недель, 3 случая < 37 недель, таблица 4). Средний вес при рождении составил 3,1 кг (МКИ, 2,9-3,5 кг, в 2 случаях вес при рождении был < 2,5 кг, таблица 4). Средний показатель тромбоцитов при рождении составлял $132 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ, $97-176 \times 10^9/\text{л}$). Не было корреляции между количеством тромбоцитов у матерей и новорожденных ($P = 0,151$). Количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ было обнаружено при рождении у 9 новорожденных (таблица 4). Хотя у некоторых из них и было временное снижение тромбоцитов на 3-й день, ни у одного из них не было кровотечений, а количество тромбоцитов не падало ниже уровня $50 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения у этих новорожденных возникала спонтанно в течение 42 дней (рис. 3В). У обеих повторнородящих матерей была диагностирована ИТП до первой беременности. Неонатальные показатели тромбоцитов у обеих повторнородящих матерей при первой и текущей беременности составили $121 \times 10^9/\text{л}$ и $146 \times 10^9/\text{л}$ и $132 \times 10^9/\text{л}$ и $107 \times 10^9/\text{л}$ соответственно.

Средние уровни сывороточного ТП у 31 матери с ИТП до и после лечения рЧТП составили 1434,98 пг/мл (МКИ, 932,06-1932,95 пг/мл) и 4987,23 пг/мл (МКИ, 4198,54-5932,98 пг/мл), что свидетельствует о значительной разнице ($P < 0,001$) (рисунок 4А). Средний уровень ТП пуповинной крови у новорожденных от 15 здоровых женщин и 10 беременных пациенток с ИТП, проходивших лечение с рЧТП, составил 327,30 пг/мл (МКИ, 270,68-416,48 пг/мл) и 364,93 пг/мл (МКИ, 261,37-412,35 пг/мл), соответственно (рисунок 4В). Между двумя группами не было существенной разницы ($P = 0,789$).

Ни врожденного заболевания, ни задержки в развитии новорожденных не наблюдалось во время последующего наблюдения на протяжении 53 (диапазон 39-68) недель. Сообщалось об одном случае вздутия живота, который спонтанно разрешился во время наблюдения (таблица 3).

Таблица 3. Зарегистрированные побочные эффекты

Побочные эффекты	n (%)
Пациентки (n = 31)	
Головокружение	1 (3.2)
Утомляемость	1 (3.2)
Болезненность в месте инъекции	1 (3.2)
Новорожденные (n = 31)	
Тромбоцитопения	9 (29.0)
Вздутие живота	1 (3.2)

Побочные эффекты регистрировались у всех 31 пациентки, которые получали по меньшей мере 1 дозу рЧТП и у их младенцев.

Обсуждение

Варианты лечения ИТП во время беременности ограничены, если у пациенток отсутствует реакция на ВВИГ и кортикостеронды. Это первое исследование для определения эффективности и безопасности рЧТП в лечении ИТП во время беременности. В нашем исследо-

Таблица 4. Перинатальный исход у беременных женщин с ИТП

Перинатальный исход	Все новорожденные (n=31)
Рождение живого ребенка, n (%)	31 (100)
Мертворождение, n (%)	0 (0)
Внутриутробный возраст плода, средний (МКИ), недель	39 (37-40)
Преждевременные роды (до 37-ой нед.), n (%)	3 (9.7)
Вес при рождении, сред., (МКИ), кг	3.1 (2.9-3.5)
Вес при рождении <2,5 кг, n (%)	2 (6.5)
Рост новорожденного, сред., (МКИ), см	50.2 (48.4-51.3)
Окружность головы новорожденного, сред., (МКИ), см	34.3 (33.6-35.2)
Окружность грудной клетки новорожденного, сред., (МКИ), см	33.1 (31.9-34.5)
Окружность живота новорожденного, сред., (МКИ), см	33.0 (32.0-34.3)
Количество тромбоцитов при рождении, n (%)	
< 50 × 10 ⁹ /л	0 (0)
50-100 × 10 ⁹ /л	9 (29.0)
Геморрагические осложнения, n (%)	0 (0)
Смерть новорожденного, n (%)	0 (0)

вании общая частота ответной реакции на рЧТП у беременных пациенток с ИТП была по крайней мере такой же, как у небеременных пациенток с ИТП, если не лучше.¹⁴ Стабильная доза преднизона при включении в исследование не влияла на их реакцию на рЧТП. рЧТП повышал уровень тромбоцитов у пациенток с ответной реакцией в течение 2 недель, что значительно уменьшало риск кровоизлияния для пациенток с ИТП во время беременности. Кроме того, похоже, что рЧТП значительно улучшает симптомы кровотечения, даже у пациенток с отсутствием реакции. Пациенток с ИТП во время беременности можно разделить на 2 подгруппы: пациентки с ИТП, диагностированной до беременности, и те, у которых ИТП была диагностирована во время беременности. У первых может проявиться обострение или рецидив во время беременности.^{24,25} В этих двух подгруппах применялось одинаковое лечение. Результаты аналогичные.²⁶ Поэтому в нашем исследовании мы не стратифицируем испытуемых пациенток.

рЧТП проявлял себя как линейный фармакокинетик. При подкожном введении в дозировке 150, 300 и 600 ед./кг здоровым участникам исследования, период его полуабсорбции (T_{1/2}Ка) может увеличиваться с дозой (2,5-4,2 часа), а время достижения максимальной концентрации составляло 9,0-11,8 часов, что было одинаковым для трех уровней дозировки, указывая на то, что уровень дозировки не влияет на его абсорбцию. Кроме того, значение площади под фармакокинетической кривой было приблизительно пропорциональным введенной дозе, демонстрируя почти линейную зависимость. В естественных условиях (in vivo), рЧТП имел длительный период полувыведения и расширенную фазу выведения (38,7-46,3 часа), возможно, из-за большой молекулярной массы и значительного гликозилирования агента.²⁷ рЧТП в основном выводился через почки.²⁸ В нашем исследовании 69,6% (16/23) и 21,7% (5/23) пациенток не нуждались в лечении на 4 и 12 неделях после отмены рЧТП.

В недавнем ретроспективном исследовании с большим объемом выборки, Сан и соавторы (Sun et al) сообщили, что эффективность применения кортикостероидов и ВВИГ может быть ниже у беременных, чем у небеременных пациенток с ИТП.¹² Лечение беременных пациенток с ИТП остается большой проблемой. Предыдущие отчеты о вторичных методах лечения ограничены либо ретроспективным характером, либо небольшим объемом выборки. Спленэктомия может быть выполнена во втором триместре.¹¹ Циклоспорин А использовался при других аутоиммунных заболеваниях и не имел значительной токсичности для матери или плода во время беременности.^{29,30} Сообщается, что применение азатиоприна является безопасным для беременных с системной красной волчанкой и трансплантацией почек³¹⁻³³, но время ответной реакции может составлять от 3 до 6 месяцев. Эти методы лечения были направлены на снижение разрушения тромбоцитов. Ромиплостим, агонист рецептора тромбопоэтина, был использован в нескольких случаях лечения беременных с ИТП.^{34,35} Однако, недавно опубликованное описание клинического случая показало, что монотерапия ромиплостимом была недостаточной для поддержания

стабильного количества тромбоцитов у беременной пациентки с ИТП. Предродовые схватки были вызваны для случая тромбоцитопении на 33 неделе и 6 дней. Новорожденный имел внутрижелудочковое кровоизлияние III степени, которое привело к умеренной задержке моторики и доброкачественной наружной гидроцефалии. У младенца также обнаружена недостаточность надпочечников и фимоз. Связь между этими врожденными заболеваниями и агонистами рецептора ТП до сих пор не ясна.³⁴

рЧТП хорошо переносился беременными пациентками с ИТП. В предыдущих исследованиях наиболее часто сообщаемыми побочными эффектами применения рЧТП были лихорадка, верхняя респираторная инфекция, боль в месте инъекции, головокружение и т. д.^{14,23} Данные о безопасности в нашем исследовании соответствовали предыдущим отчетам. В течение периода наблюдения не было обнаружено никаких новых побочных эффектов, и никаких побочных эффектов, связанных с прекращением лечения.

Предыдущие исследования показали, что пациентки, использующие тромбопоэтические агенты, такие как рЧТП, ромиплостим и элтромбопаг, подверглись риску тромбоза.³⁶⁻³⁸ Однако, частота тромбоза не увеличивалась в дальнейшем еще больше по мере продолжения лечения и, по-видимому, не была связана с числом тромбоцитов.³⁷ Являются ли эти события результатом введения тромбопоэтических агентов или быстрого увеличения количества тромбоцитов, неизвестно.³⁹ И в некоторых других исследованиях не было отмечено более высокой частоты тромбозомболических осложнений.^{40,41} Большинство тромбозомболических осложнений наблюдались у пациенток с по меньшей мере одним дополнительным фактором риска тромбоза, такими, как сопутствующие патологии, спленэктомия, госпитализация, долгосрочная стероидная терапия или предыдущая история сосудистого заболевания.^{36,38,39,42} Беременные

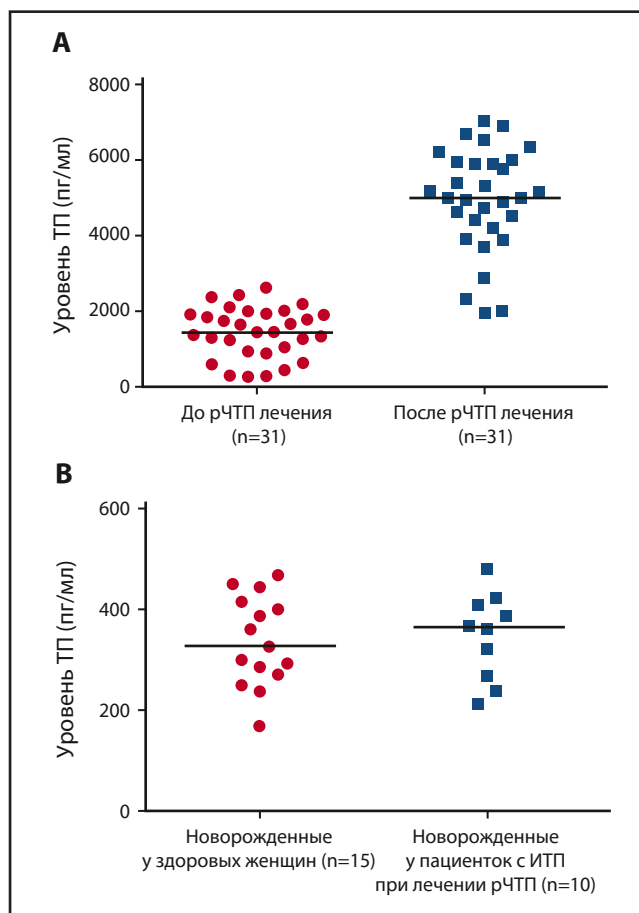


Рисунок 4. Уровень ТП в разных группах. (А) Уровень сыровоточного ТП у беременных пациенток с ИТП до и после лечения рЧТП. (В) Уровень ТП пуповинной крови у новорожденных от здоровых женщин и пациенток с ИТП с применением рЧТП. Горизонтальная линия указывает средний уровень ТП

женщины подвержены тромбозу из-за их состояния гиперкоагуляции. Таким образом, тромбоз является одним из основных вопросов в лечении ИТП при беременности с использованием таких агентов. В нашем исследовании мы приняли индивидуальную коррекцию дозы; то есть мы скорректировали дозу рЧТП в соответствии с показателем каждой пациентки и поддерживали количество тромбоцитов между 50 и 100 × 10⁹/л, чтобы уменьшить риск тромбоцитоза. Даже при отсутствии тромбоэмболических событий, их необходимо тщательно контролировать, чтобы избежать такого тромботического осложнения для матерей во время использования рЧТП.

В этом исследовании также были учтены антитела к ТП. Была еще одна молекула рекомбинантного тромбозина, пегилированный рекомбинантный человеческий мегакариоцитарный фактор роста и развития, применение которого было прекращено в 1998 году из-за нейтрализации аутоантител к эндогенной ТП у нескольких пациентов и здоровых пациентов, что привело к стойкой тромбоцитопении.^{13,20,21} В отличие от пегилированного рекомбинантного человеческого мегакариоцитарного фактора роста и развития (усеченный и негликозилированный ТП), рЧТП представляет собой полноразмерный и гликозилированный ТП, синтезированный клетками яичника китайского хомячка, который почти идентичен эндогенному ТП. Предыдущие исследования показали, что от 1 до 3% пациентов с ИТП были обнаружены развивающиеся транзиторные, низкотитровые и не нейтрализованные антитела к ТП после мультимодального, подкожной инъекции.^{23,43} В нашем исследовании не было обнаружено антител к ТП, хотя ограниченный объем выборки исключает окончательный вывод.

В нашем исследовании частота преждевременных родов, вес при рождении и количество тромбоцитов новорожденных соответствовали предыдущим отчетам о результатах исхода беременности у пациенток с ИТП.^{12,26,44}

Связанная с беременностью аутоиммунная неонатальная тромбоцитопения представляет собой заболевание, проходящее без лечения, с максимальным снижением уровня тромбоцитов в постнатальные 4 и 5 дни, после чего в большинстве случаев количество тромбоцитов повышается до нормального уровня в течение 1 месяца.²⁵ В нашем исследовании неонатальная тромбоцитопения отмечалась у 9 новорожденных. Учитывая, что во всех случаях она проходила бессимптомно с числом тромбоцитов выше 50 × 10⁹/л, мы не проводили никакого лечения. Во всех случаях количество спонтанно восстанавливалось при повторном измерении на 42-й день после рождения. Неонатальные показатели тромбоцитов в 2 случаях повторной беременности на этот раз были сопоставимы с показателями при первой беременности.

Внутричерепное кровоизлияние является серьезным осложнением у новорожденных. Однако методы предотвращения и лечения внутричерепного кровоизлияния остаются спорными. Подтверждение раннего выявления внутричерепного кровоизлияния у новорожденных с помощью ультразвука ограничено.⁴⁵ Уильямс и соавторы (Williams et al) рекомендовали рассмотреть возможность применения сканирования и профилактики после травматических родов.⁴⁶ Также рекомендуется выполнять ультразвуковое исследование головки плода, когда количество тромбоцитов меньше 50 × 10⁹/л.⁴⁷ К счастью, в нашем исследовании такого случая не было; поэтому ультразвуковые исследования не проводились. Поскольку все новорожденные в нашем исследовании были бессимптомными с максимальным количеством снижения тромбоцитов выше 50 × 10⁹/л, мы пришли к выводу, что ни у одного из детей не было внутричерепного кровоизлияния.

Еще одна проблема, которая препятствует использованию новых миметиков тромбозина в лечении беременных с ИТП, заключается в том, что они могут проникать через плаценту и влиять на плод. рЧТП имеет молекулярную массу 90 000 дальтон и имеет теоретическое преимущество по сравнению с распространенным в настоящее время непептидным ТП-миметиком, элтромбопагом, который имеет молекулярную массу меньше 1000 дальтон. Хотя существуют многочисленные механизмы, которые могут влиять на прохождение плаценты, порог для плацентарного прохода считается меньшим 5000 дальтон. Исключением является продаваемый в настоящее время пептидный миметик, ромиплостим с молекуляр-

ной массой 60 000 дальтон. Ромиплостим содержит СН2 и СН3 домены IgG-Fc, которые позволяют связывать Fc-рецепторы.⁴⁸ Эта структура не только способствует длительному периоду полураспада ромиплостима⁴⁹, но и способствует его транспорту через плаценту⁵⁰⁻⁵². У грызунов через 12 дней после введения ромиплостима, препарат был обнаружен как в плодной сыворотке, так и в амниотической жидкости.⁵³ Существует недостаточно данных о том, может ли элтромбопаг проходить через плаценту, хотя, согласно некоторым из них, это возможно.³⁶ По этим причинам, применение элтромбопага и ромиплостима при беременности должна быть более обдуманной. рЧТП с молекулярной массой 90 000 дальтон теоретически не мог пройти через плаценту. Существует ли какой-либо активный механизм транспорта через с-Mpl, остается неизвестным. В нашем исследовании значительная разница уровней сывороточного ТП до и после лечения рЧТП показала измеримость экзогенного ТП. Уровни ТП пуповинной крови у новорожденных от пациенток с ИТП, получавших рЧТП, не отличались от таковых у новорожденных от здоровых беременных женщин, что свидетельствовало о том, что рЧТП не может пройти через плаценту.

Это исследование демонстрирует, что рЧТП является потенциально безопасным, эффективным и быстродействующим лечением беременных пациенток с ИТП, которые невосприимчивы к первоочередной терапии и переливанию тромбоцитов. Наша работа проложила путь для дальнейшего изучения клинического применения рЧТП и других тромбопоэтических агентов в лечении ИТП во время беременности.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Александре Г. Маршалл (Alexandra H. Marshall, Marshall Medical Communications) за редактирование рукописи.

Эта работа получила поддержку грантами Национального фонда содействия развитию науки Китая (№ 81470284, № 81500094), Основного плана научно-исследовательских работ Национального фонда содействия развитию науки Китая (№ 91442204), Государственного основного клинического раздела Китая по заболеваниям крови, Основного проекта клинических исследований Министерства здравоохранения Китая 2010-2012 гг., Фонда содействия развитию наук провинции Шаньдун (№ 2016ZRE27681), Тайшанского исследователя провинции Шаньдун и Финансирование исследования тромбоцитопении от Юхонгской бизнес-школы Шэньянского фармацевтического университета (финансирование ТЦП).

Авторство

Вклад: Z.K. проанализировал данные и написал первый черновик рукописи; P.Q. и S.X. координировали исследование, анализировали данные и редактировали рукопись; H.Z. собрал данные и отредактировал рукопись; H.L., R.Y., X.L., J.L., Z.L., G.J., Z.C., Y.B., Y.W. и L.S. обеспечили клинический ввод и собрали данные; J.P., J.M. и M.H. разработали протокол исследования, проанализировали данные и отредактировали рукопись.

Раскрытие конфликта интересов: Авторы не заявляют о каких-либо конкурирующих финансовых интересах.

Переписка: Мин Хоу, Отделение гематологии, больница Цзилу, университет Шаньдун, Цзинань 250012, Китай; Эл. адрес: qlhouming@sina.com.cn; и Jun Ma, Харбинский институт гематологии и онкологии, Харбинская первая больница, Харбин, Хэйлунцзян 150010, Китай; e-mail: majun0322@126.com; и Джун Пэн, отдел гематологии, больница Цзилу, университет Шаньдун, Цзинань 250012, Китай; e-mail: junpeng88@sina.com.

Ссылки

- Cooper N, Bussell J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006; 133(4):364-374.
- Berchtold P, Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: their clinical significance and response to treatment. *Blood*. 1993;81(5):1246-1250.
- Cines DB, Bussell JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511-6521.
- 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(4):1364-1369.
- Olsson B, Andersson PO, Jernås M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003;9(9):1123-1124.
- 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):2386-2393.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186.
- Sun D, Shehata N, Ye XY, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2016;128(10):1329-1335.
- Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood*. 2002;100(10):3457-3469.
- Wang S, Yang R, Zou P, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2012; 96(2):222-228.
- Chen J, Zhong YL. The study of biological activity of recombinant human thrombopoietin in vivo. *J Bran Camp First Mil Med Univ*. 2001;24(1):5-6.
- Thrombosis and Hemostasis Group, Hematology Society, Chinese Medical Association. [Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of adult primary immune thrombocytopenia (version 2016)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016;37(2):89-93.
- Thachil J, Callaghan T, Martlew V. Thromboembolic events are not uncommon in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2010;150(4):496-497.
- Wilson MG. Gesell developmental testing. *J Pediatr*. 1963;62:162-164.
- Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Thrombocytopenia Working Party. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007;109(4):1401-1407.
- Basser RL, O'Flaherty E, Green M, et al. Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor. *Blood*. 2002; 99(7):2599-2602.
- Li J, Yang C, Xia Y, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*. 2001;98(12):3241-3248.
- Shin SK, Pack SP, Oh JG, et al. Anti-erythropoietin and anti-thrombopoietin antibodies induced after administration of recombinant human erythropoietin. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(12):2237-2241.
- Zhou H, Xu M, Qin P, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*. 2015;125(10):1541-1547.
- Won YW, Moon W, Yun YS, et al. Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Korean J Intern Med*. 2005;20(2):129-134.
- Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004; 103(4):1364-1369.
- Subbaiah M, Kumar S, Roy KK, Sharma JB, Singh N. Pregnancy outcome in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):269-273.
- Jiang JL, Zhao YQ, Shan YD, Wu Y. Pharmacokinetics after a single subcutaneous injection of recombinant human thrombopoietin in human. *Zhongguo Lin Chuang Yao Li Xue Za Zhi*. 2001;17(4):284-286.
- Liu XW, Tang ZM, Song HF, Dou GF. [Metabolism, distribution and excretion of recombinant human thrombopoietin in mice]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2001;9(4):318-322.
- Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1203-1209.
- Reindl W, Schmid RM, Huber W. Cyclosporin A treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. *Gut*. 2007; 56(7):1019.
- Erkman J, Blythe JG. Azathioprine therapy complicated by pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1972; 40(5):708-710.
- Price HV, Salaman JR, Laurence KM, Langmaid H. Immunosuppressive drugs and the fetus. *Transplantation*. 1976;21(4):294-298.
- Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990;99(2):443-446.
- Patil AS, Dotters-Katz SK, Metjian AD, James AH, Swamy GK. Use of a thrombopoietin mimetic for chronic immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 2):483-485.
- Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 2 Suppl 1):481-483.
- Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2011;365(8):734-741.
- Bussell JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161-2171.
- Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G, et al. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016;128(12):1625-1630.
- Kuter DJ, Bussell JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9610):395-403.
- Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, Kelton JG. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev*. 1996; 10(1):8-16.
- Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev*. 2002;16(1):43-46.
- Provan D, Newland A. Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(Suppl 1):S34-S38.
- Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*. 2000;37(3):275-289.
- Bussell JB, 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(9664):641-648.
- Moussa MM, Mowafy N. Preoperative use of romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(2):335-341.
- Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1372-1382.
- Zhao YQ, Wang QY, Zhai M, et al. [A multi-center clinical trial of recombinant human thrombopoietin in chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004;43(8):608-610.
- Fujita A, Sakai R, Matsuura S, et al. A retrospective analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center study. *Int J Hematol*. 2010;92(3):463-467.
- Nagel K, Pai MK, Paes BA, Chan AK. Diagnosis and treatment of intracranial hemorrhage in children with hemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(1):23-27.
- Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE; Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol*. 2002;119(2):295-309.
- Miyakawa Y, Kashiwagi H, Takafuta T, et al; Committee for clinical practice guide of primary immune thrombocytopenia in pregnancy. [Consensus report for the management of pregnancy with primary immune thrombocytopenia]. *Rinsho Ketsueki*. 2014;55(8):934-947.
- Bussell JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1672-1681.
- Wang YM, Sloey B, Wong T, Khandelwal P, Melara R, Sun YN. Investigation of the pharmacokinetics of romiplostim in rodents with a focus on the clearance mechanism. *Pharm Res*. 2011;28(8):1931-1938.
- Ghetie V, Ward ES. Transcytosis and catabolism of antibody. *Immunol Res*. 2002;25(2):97-113.
- Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7(9):715-725.
- Challa DK, Velmurugan R, Ober RJ, Sally Ward E. FcRn: from molecular interactions to regulation of IgG pharmacokinetics and functions. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;382:249-272.
- Yang BB, Doshi S, Arkam K, Franklin J, Chow AT. Development of romiplostim for treatment of primary immune thrombocytopenia from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(9):1045-1058.