



ФГБУ "Главный военный клинический  
госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко"



# Всероссийская конференция «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ»

г. Москва. 23 марта 2018 г.



## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ

Поляков А.С.

Только для медицинских и фармацевтических работников.  
Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических конференций, выставок, семинаров и иных  
подобных мероприятий



931887 /ONCO/PPT/03.18/0

## РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ О ФИНАНСОВОЙ ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТИ В ОТНОШЕНИИ ТЕМЫ ДОКЛАДА

- Консультант/лектор: *ООО «Новартис Фарма», Москва*
- Конфликт интересов по теме доклада: *ООО «Новартис Фарма», Москва; ООО «Амджен», Москва*
- Грант на исследование (получаю грант от): *нет*
- Место работы: *Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург*
- Держатель акций: *нет*

Презентация содержит данные, предоставленные Поляковым Алексеем Сергеевичем (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург), опубликованные в открытых источниках или полученные в результате клинической практики. ООО «Новартис Фарма» не несет ответственности за достоверность данных, использованных в презентации

## ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ как симптом (болезнь) - ?

- для гематолога

- стойкое снижение тромбоцитов  
 $<100 \times 10^9/\text{л}$  <sup>1,2</sup>

- для врача любой другой специальности

- любое снижение уровня тромбоцитов ниже референсных значений <sup>3</sup>:

$<150 \times 10^9/\text{л}$  -?

$<170 \times 10^9/\text{л}$  -?

$<180 \times 10^9/\text{л}$  -? ... ???

самый частый повод  
для консультации



1. Гематология. Национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына, М., 2015.

2. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых / Гематология и трансфузиология, 1. – 2017

3. Абдулкадыров К.М., Рукавицын О.А, Шилова Е.Р. и др. Гематологические синдромы в общей клинической практике – СПб, 1999.

## ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ как синдром (кровоточивость) - ?

- для гематолога / онколога

**<50**  $\times 100 \times 10^9 / \text{л}$  - условная граница безопасности <sup>1,2</sup>

**<20-30**  $\times 100 \times 10^9 / \text{л}$  <sup>1,2</sup> - терапия-?!

**<10**  $\times 100 \times 10^9 / \text{л}$  – условная критическая граница (терапия абс. показана) <sup>3</sup>

- для врача любой другой специальности

**<150**  $\times 10^9 / \text{л}$  – отказ от антитромбоцитарной терапии?

**<100**  $\times 10^9 / \text{л}$  – отказ от инвазивных вмешательств?

**<50**  $\times 10^9 / \text{л}$  – трансфузии?

**<???**

1. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых / Гематология и трансфузиология, 1. – 2017  
2. Приказ МЗ РФ №363 от 25.11.2002 Об утверждении инструкции по применению компонентов крови  
3. Marie PielJulian, et al. Risk Factors for Bleeding, Including Platelet Count Threshold, in Newly Diagnosed ITP Patients. Blood 2017 130:1041.

ТП, понятие, проблематика

# ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

как лабораторная ошибка - ?

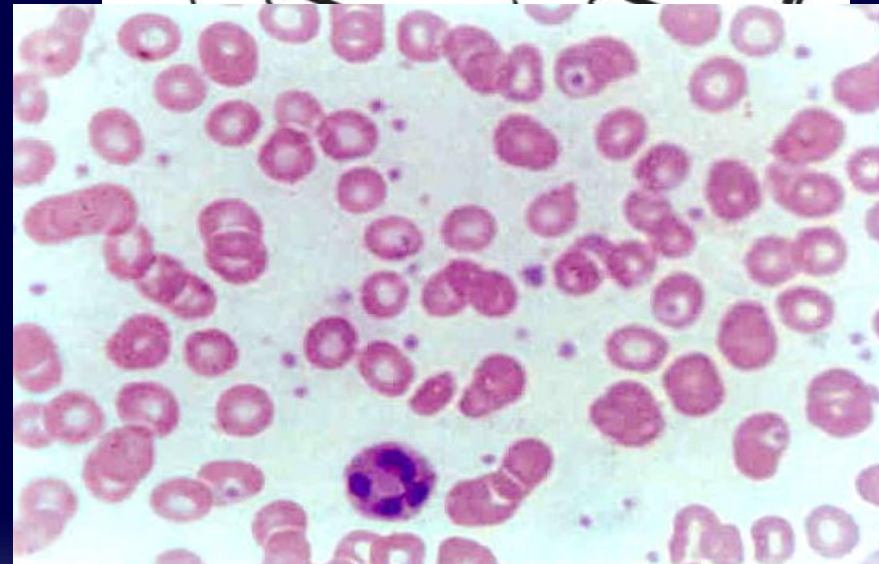
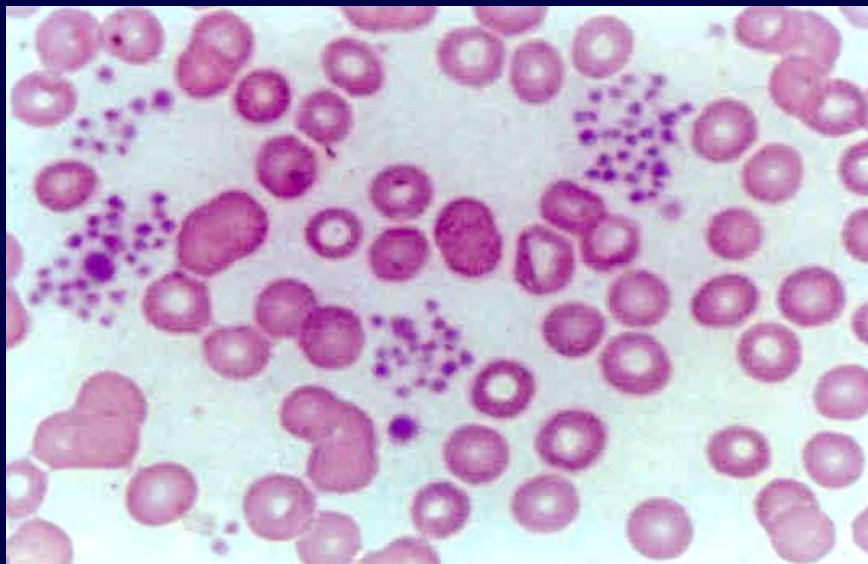


Image from: микрофотографии предоставлены Цветковой Т.Г., ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МГУБ. ~~Image from: Поляков А.С. и др. // Гены и клетки, 11(3)-2016.~~

1. Поляков А.С., Е.В. Гончарова, С.Г. Бологов и др. Современное состояние проблемы ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении, значение в патогенезе полиморфизма в гене трмбоцитарного рецептора к фибриногену / Гены и клетки, 11(3) – 2016. –С.1-6.

# 1

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ

## Дифференциальная диагностика тромбоцитопений<sup>1,2</sup>

### **I. Псевдотромбоцитопения.**

### **II. Приобретенные тромбоцитопении вследствие повышенной деструкции тромбоцитов.**

- 1) Вторичная иммунная тромбоцитопения.
- 2) Посттрансфузионная пурпура.
- 3) Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, фаза истощения.
- 4) Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения.
- 5) Синдром Кассабаха-Меррита у новорожденных.
- 6) Сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование).
- 7) Инфекционные заболевания.
- 8) Системная красная волчанка.
- 9) Антифосфолипидный синдром.
- 10) Гестационная тромбоцитопения.
- 11) Гемолитико-уремический синдром.
- 12) Вирусная инфекция (герпесвирусы, хронические вирусные гепатиты).

### **III. Приобретенные тромбоцитопении вследствие нарушения продукции тромбоцитов.**

- 1) Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения.
- 2) Инфекционные заболевания.
- 3) Токсическая (алкоголь и др.).
- 4) Метастатическое поражение костного мозга при неоплазмах.
- 5) Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфопролиферативные заболевания и др.).

### **IV. Наследственные тромбоцитопении.**

- 1) Тромбастения Гланцмана.
- 2) Синдром Бернара-Сулье.
- 3) Синдром серых тромбоцитов.
- 4) Синдром Вискотта-Олдрича.
- 5) Врожденная амегакариоцитемия.
- 6) Анемия Фанкони и другие.

1. Национальное гематологическое общество: Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. – 2014.

2. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых / Гематология и трансфузиология, 1. – 2017.

# ТП, диагностика

## Алгоритм обследования пациента с изолированной тромбоцитопенией <sup>1,2</sup>

### 1 Основные методы:

анамнез заболевания и семейный, физикальный осмотр, клинический анализ крови, биохимический (заболевания внутренних органов), иммуноглобулины (ИДС), миелограмма, трепанобиопсия (+/-), гематотропные вирусы, ВГ, ВИЧ, Helicobacter, пр.Кумбса, коагулограмма, тромбофилия (?)

– ИСКЛЮЧЕНИЕ ЯВНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

**2 Потенциально информативные:** АТ к ГП, АФЛ-АТ, АНФ, АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТдсДНК, ПЦР ЦПВ и парвовирус, тест на беременность – ИСКЛЮЧЕНИЕ ДОП. ФАКТОРОВ

**3 Дополнительные** (с неопределенной информативностью): тромбopoэтин, ретикулярные Тц, связанный с Тц IgG, время жизни Тц, комплемент, ВК  
– НЕ МОГУТ БЫТЬ ОСНОВАНИЕМ ДИАГНОЗА



*Клиническое наблюдение, март 2018; собственные данные, получено согласие пациента на использование изображения*

1. . Национальное гематологическое общество: Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. – 2014.

2. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых / Гематология и трансфузиология, 1. – 2017



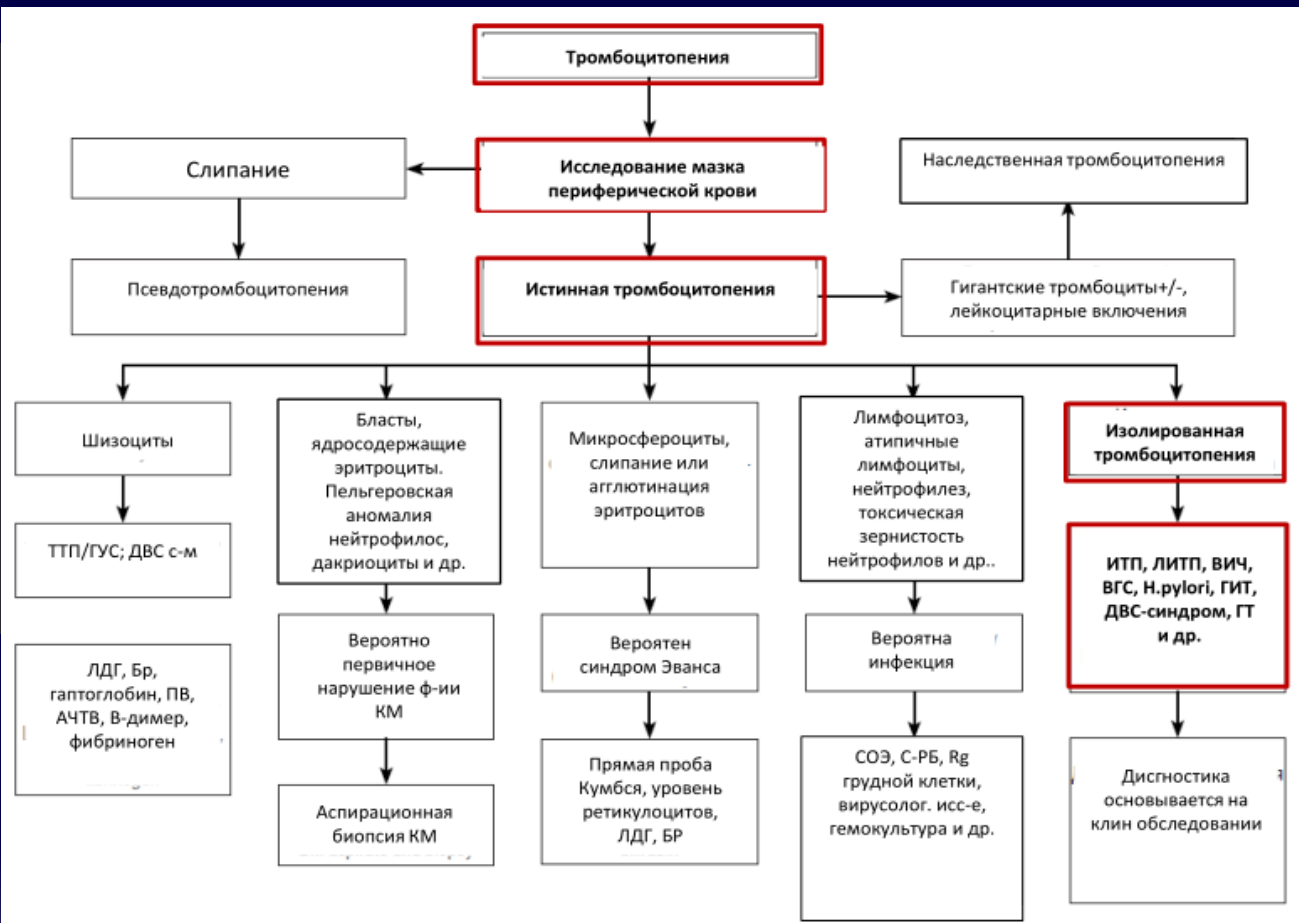
# ТП, диагностика

## Алгоритм диагностики тромбоцитопений по микроскопической картине крови

(+) возможность установить предполагаемый диагноз

(-) только квалифицированный врач-лаборант

(-) многие изменения неспецифичны <sup>1,2</sup>



1. Меликян А.Л. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений / Онкогематология, 1, 2017.

Image from: Меликян А.Л./  
Онкогематология, 1, 2017.

2. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых / Гематология и трансфузиология, 1. – 2017

## D69.3 - ИММУННАЯ (ИДИОПАТИЧЕСКАЯ) ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ (ПУРПУРА)

- **Фактически - синдром** (некритериальные системные АИЗ, ...?)
- **Диагноз исключения** (исключаются только наиболее частые причины) <sup>1</sup>
- **Иммунный генез** (*W. Harrington, 1951*) – предполагаемый не универсальный механизм <sup>1,2</sup>
- **должен быть внешний или внутренний триггер**

### ПОКАЗАНИЯ К НАЧАЛУ ТЕРАПИИ:

- абсолютные -  $<10-20 \times 10^9/\text{л}$  – вне зависимости от симптомов
- относительные -  $<50 \times 10^9/\text{л}$  + геморрагические осложнения



Image from: <https://medscape.com>

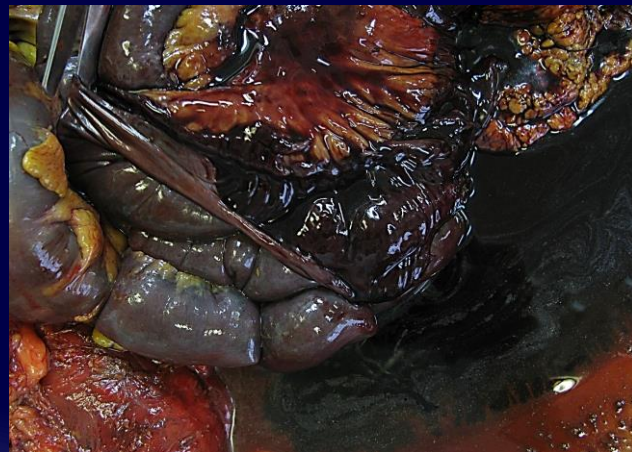


Image from: Аутопсия, собственные данные

1. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых / Гематология и трансфузиология, 1. – 2017.

2. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. 1951. / J Lab Clin Med. 1990 May;115(5):636-45.

# 2

## ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

# ТП, задачи терапии в разных фазах течения ИТП

Фаза (этап лечения) ИТП	Задачи
Впервые диагностированная	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Быстрое достижение безопасного уровня тромбоцитов для профилактики или остановки кровоточивости</li><li>2. Приемлемый уровень качества жизни при минимальной выраженности побочных эффектов терапии</li></ol>
Персистирующая или хроническая	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Стремиться избегать более опасных видов лечения: спленэктомия, длительное применение ГКС и других иммуносупрессоров</li></ol>
Рефрактерная	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Достижение безопасного уровня тромбоцитов для профилактики кровоточивости при минимальной выраженности побочных эффектов</li></ol>

1. Меликян А.Л. и др Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ИТП у взрослых / Гематология и трансфузиология, 1. – 2017.

2. Provan D et al. International consensus report on the investigation and management of primary ITP / Blood 2010 115:168-186.

3. Rodeghiero F. et. al

# ТП, критерии ответа на терапию ИТП

Оценка	Критерии ответа
Полный ответ	количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л при отсутствии кровотечений
Ответ	количество тромбоцитов $\geq 30,0 \times 10^9$ /л или $> \times 2$ повышение, при отсутствии кровотечений
Отсутствие ответа	количество тромбоцитов $< 30,0 \times 10^9$ /л, или $< \times 2$ повышения, или развитие кровотечений
Время до ответа	срок от начала лечения до получения ответа на терапию
Потеря ответа	число тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л, либо возникновение кровотечения или число тромбоцитов $< 30 \times 10^9$ /л, либо $< \times 2$ повышения базального, или развитие кровотечений (при условии предшествующего ответа)
Длительность ответа	время, прошедшее от достижения ответа на лечение до его потери
Кортикостероидная зависимость	необходимость постоянного или многократного введения кортикостероидов по крайней мере в течение 2 месяцев для поддержания числа тромбоцитов на уровне $> 30,0 \times 10^9$ /л и/или для купирования кровоточивости

1. Национальное гематологическое общество: Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. – 2014.

# ТП, ИТП – 1-я линия терапии

- **гемотрансфузии** (тромбоцитный концентрат, СЗП) – только жизненные показания («-»>«+»)

- **спленэктомия** – крайняя мера, инвалидизирующее вмешательство

- **ГКС** <sup>1,2,3</sup>

ПРЕДНИЗОЛОН внутрь 0,0005-0,002/сут. N.5-28 <sup>3</sup>

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН в/в 0,030/кг\*сут. N.7 <sup>1,2</sup>

ДЕКСАМЕТАЗОН 0,040/сут N.4, через 2-4 нед.,  
3-4 цикла <sup>1,2</sup>

ДЕКСАМЕТАЗОН 0,040/сут. N.4, через 14 дней,  
4 цикла <sup>4</sup>

- первичный ответ – 86%
- медиана длительности ответа у 74% пациентов – 8 месяцев

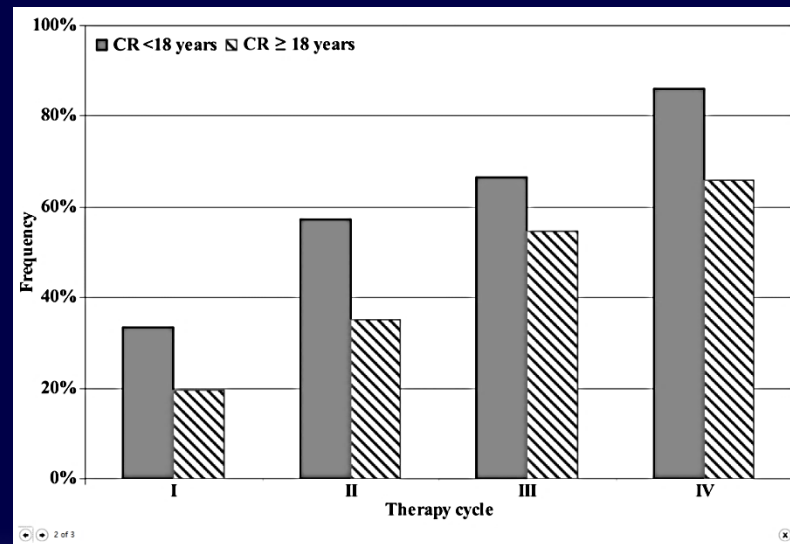


Image from: Mazzucconi MG Blood. 2007 Feb 15;109(4):1401-7

1. Гематология. Национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына, М., 2015.

2. Меликян А.Л. и др Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ИТП у взрослых / Гематология и трансфузиология, 1. – 2017.

3. Provan D et al. International consensus report on the investigation and management of primary ITP / Blood 2010 115:168-186.

4. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by ITP a GIMEMA experience. / Blood. 2007 Feb 15;109(4):1401-7

# ТП, ИТП – 1-я линия терапии

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН 1,0/сут N.3 в/в + ПРЕДНИЗОЛОН 1 мг/кг внутрь от 1,5 до 3,5 мес. <sup>1</sup>

- преднизолон внутрь - строго по схеме: 2/3 дозы в 8-00, 1/3 – в 12-00
- через 10-14 дней после достижения нормы Тц – снижение на 30-50% (одномоментно)
- снижение - по 1 таб. от суточной дозы в неделю (2,5-3,5 мес)
- возможность эскалации дозы до 1,5 или 2,0 мг/кг\*сут при утрате ответа

РЕТРОСПЕКТИВНО, 2009-2017, n=24, возраст 24,5 (18-82) лет:

- полный ответ на перв.дозу – **21 (91,6%)**
- эскалация дозы - **5 (20,8%)**
- время до ответа (Med) - **4,4 сут (2-8 сут)**
- длительность ответа – **18 мес (от 3 нед. до «не достигнута»)**

ПРИ УТРАТЕ ОТВЕТА (2 линия)

- спленэктомия - 5 (всем пациентам - после отсутствия ответа на эскалацию дозы ГКС)
- аТПО-р – 3 (при утрате ответа и невозможности спленэктомии)

**Осложнения** (все преходящие):

булимия – 17 (70,8%), с повышением массы 4 (16,6%),  
признаки преходящего синдрома Кушинга 12 (50,0%)

1. Схема 1-й линии терапии ИТП, применяемая в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

# ТП, ИТП - ранняя интенсификация терапии

## Триггеры иммунного ответа<sup>1</sup>:

- Экзогенные АГ
- Комплемент
- Цитокины
- Аутоантигены
- Поврежденные тромбоциты

## Иммунный ответ<sup>1-3</sup>:

- адаптивный (Т-, В-)
- воспаление

## Кобинированное назначение:<sup>1-3</sup>

- ГКС + МКА CD20/19/52/...
- ГКС + цитостатики/ ... ?

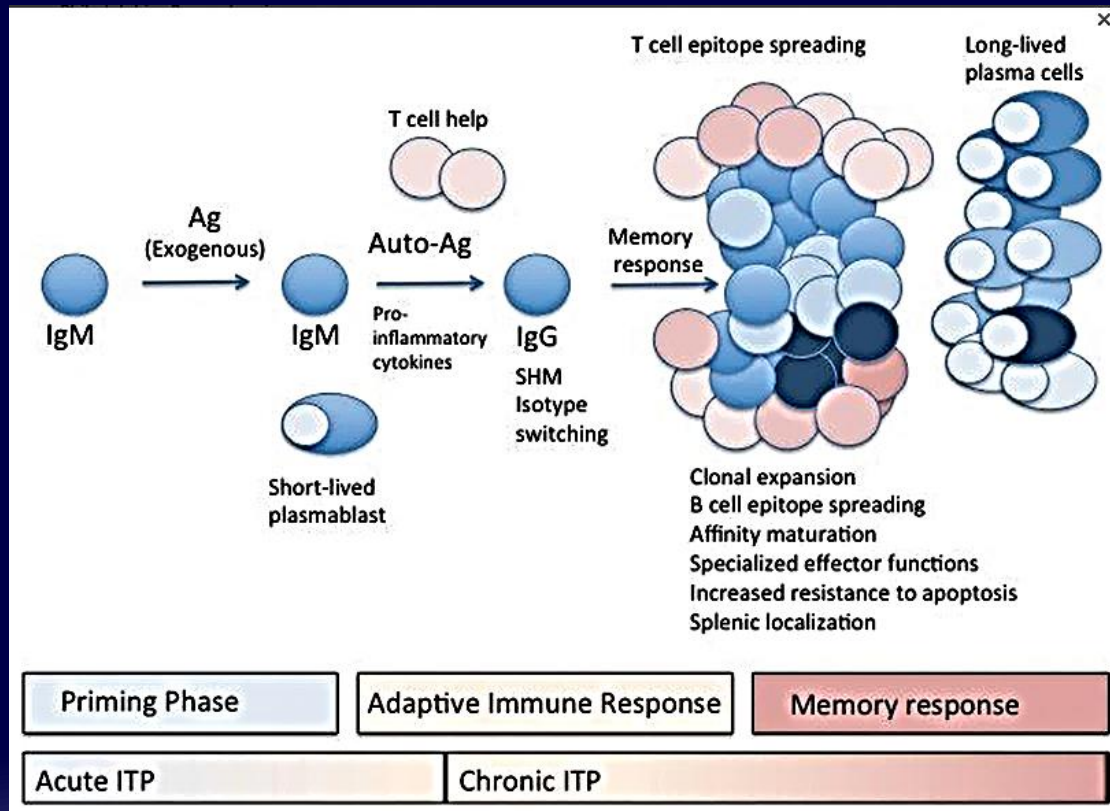


Image from: *Semin Thromb Hemost.* 2015 Jun;41(4):395-404

1. Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? / *Semin Thromb Hemost.* 2015 Jun;41(4):395-404.
2. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(14):2755-2762
3. Bussel JB, Lee CS, Seery C, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica* 2014;99(7):1264-1271.



# ТП, ВВИГ и другие направления терапии ИТП

## **ритуксимаб** и др. анти В-МКА (перспективно) <sup>1</sup>

- 500 мг или 375 мг/кг еженедельно N.4 или другие режимы
- ответ – 73%, время достижения ответа 36 сут (8-64)
- эффект во 2 линии сопоставим со спленэктомией <sup>4</sup>

## **иммуноглобулин человеческий (ВВИГ)** <sup>1-3</sup>

- ургентные ситуации (роды, неотложные хирургические вмешательства, перед спленэктомией и. др), как средство «скорой помощи» при массивных кровотечениях (маточных, желудочно-кишечных, при угрозе кровоизлияния в мозг, органы зрения); противопоказания к лечению ГКС, первичное лечение беременных
- непродолжительный эффект, необходимость повторных курсов... → ∞ ?... стоимость → ∞ ?

## **иммуноглобулин G анти-резус Rho(D)** <sup>1</sup>

- может быть эффективен у Rh+ пациентов, развивается транзиторная ГА

1. Гематология. Национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына, М.,2015.

2. Меликян А.Л. и др Национальные клинические рекомендации ...ИТП у взрослых / Гематология и трансфузиология, 1. – 2017.

3. Provan D et al. International consensus report on the investigation and management of primary ITP / Blood 2010 115:168-186.

4. Al Askar AS et al. Splenectomy vs. rituximab as a second-line therapy in ITP: a single center experience. Int J Hematol. 2018 Jan;107(1):69-74

# ТП, агонисты ТПО

## Обоснование терапии агонистами ТПО-р

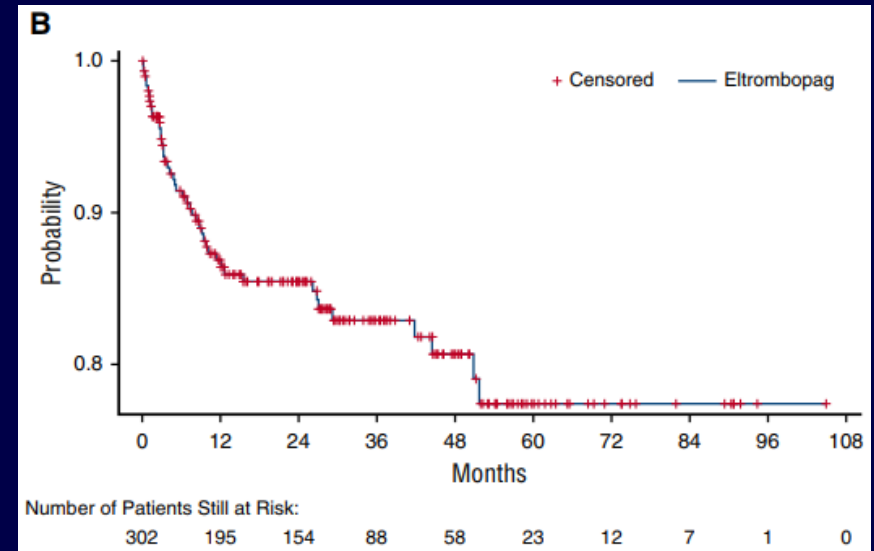
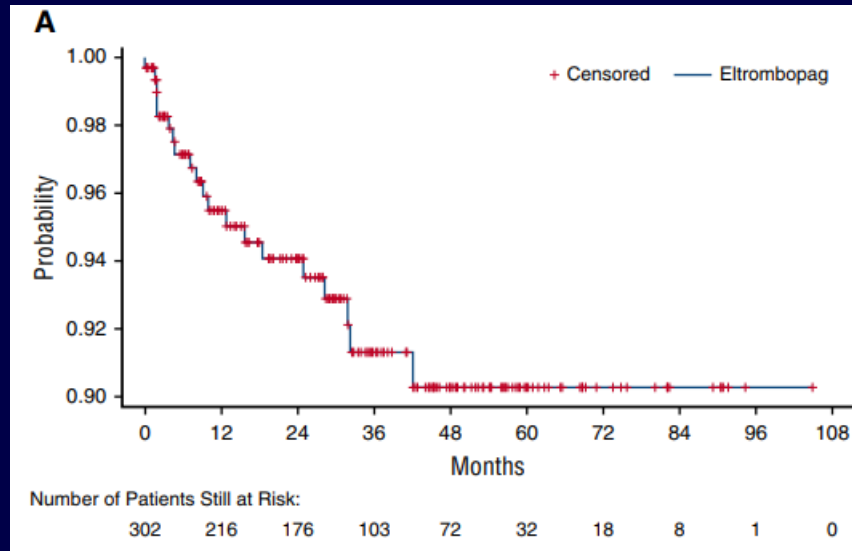
- наличие противопоказаний к ГКС, другой иммуносупрессивной терапии, спленэктомии, терапии ВВИГ или их неэффективность (зависимость от ГКС)
- в настоящее время агонисты ТПО остаются единственным нехирургическим методом эффективной длительной терапии ИТП <sup>1,2</sup>
- целью терапии аТПО-р является снижение риска геморрагических осложнений путем повышения уровня тромбоцитов  $>50 \times 10^9/\text{л}$  без выраженных осложнений (прежде всего ГКС-терапии и спленэктомии) <sup>1-3</sup>
- являются средством не симптоматической, а патогенетической терапии, компенсируя патологическое отсутствие компенсаторного увеличения уровня эндогенного ТПО в ответ на ИТП <sup>3</sup>

1. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 395–403

2. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study. Lancet 2011; 377: 393–402.

3. Зотова И.И., Грицаев С.В., Шилова Е.Р. и др. Агонисты рецептора тромбопоэтина в лечении первичной иммунной тромбоцитопении: эффективность и безопасность в повседневной клинической практике одного медицинского центра / Вестник гематологии, 11(4) – 2015.

## Обоснование терапии агонистами ТПО-р



- частота длительного ответа - **85,8%**), длительность ответа (52% более 25 недель, **до 8,56 лет**)<sup>4</sup>
- частота осложнений (**слева – ТЭ – 6%, справа – гепатобилиарные - 14%**) – снижение во времени<sup>4</sup>
- риск развития вторичного миелофиброза (только предположение, не подтверждается клинической практикой)<sup>5</sup>

4. Wong RSM1, Saleh MN2, Khelif A3, Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2018 Feb 8;131(6):709

4. Bal G1,2, Fabian D3,4, Maia D Effect of thrombopoietin receptor agonists on leukocyte and haematopoietic stem and progenitor cells in the peripheral blood of patients with immune thrombocytopenic purpura Send to Ann Hematol. 2017 Dec;96(12):2045-2056.

## **РОМИПЛОСТИМ – ПОДКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ 1 РАЗ В НЕДЕЛЮ**

- зарегистрирован в Российской Федерации <sup>1</sup>
- включен в действующий Перечень ЖНВЛП <sup>2</sup>
- частично локализованное производство (вторичная упаковка) российской компанией «Добролек».
- включен в Стандарт первичной медико-санитарной помощи при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (обострение, рецидив).
- включен в Российские Клинические Рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых <sup>3</sup>, Международный согласованный отчет по диагностике и терапии первичной иммунной тромбоцитопении, а также рекомендован к применению Американским Гематологическим Обществом (ASH).

1. РУ № ЛСР-007739/09 от 01 октября 2009 года / <https://grls.rosminzdrav.ru>

2. Распоряжение правительства РФ №2724-р от 26 декабря 2015 года.

3. Меликян А.Л. и др Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ИТП у взрослых / Гематология и трансфузиология, 1. – 2017.

## РОМИПЛОСТИМ – ПОДКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ 1 РАЗ В НЕДЕЛЮ

- необходимость постоянного (еженедельного) лабораторного Контроля

- и постоянного участия врача для титрования доз

- особенности (!?) приготовления препарата восстановленного раствора, дозирования и введения
- местные осложнения
- невозможность хранения раствора и «перерасход» препарата

Дозу следует корректировать следующим образом для взрослых

Количество тромбоцитов (x 10 <sup>9</sup> /л)	Коррекция дозы
< 50	Увеличить еженедельную дозу на 1 мкг/кг
> 200 2 недели подряд	Уменьшить еженедельную дозу на 1 мкг/кг
> 400	Не назначать пациенту препарат, продолжать еженедельно оценивать количество тромбоцитов. После того, как количество тромбоцитов снизится до < 200 x 10 <sup>9</sup> /л, продолжить лечение еженедельной дозой сниженной на 1 мкг/кг

Флакон препарата Энплейт для однократного применения	Общее содержание ромиплостима во флаконе		Объем стерильной воды для инъекций		Доставляемое количество и объем	Финальная концентрация
250 мкг	375 мкг	+	0,72 мл	=	250 мкг в 0,50 мл	500 мкг/мл
500 мкг	625 мкг	+	1,20 мл	=	500 мкг в 1,00 мл	500 мкг/мл

Image from: <https://grls.rosminzdrav.ru>

# ТП, агонисты ТПО

## ЭЛТРОМБОПАГ – ПРИЕМ ВНУТРЬ

- зарегистрирован в Российской Федерации <sup>1</sup>

- Одобрено три показания к применению

- лечение ИТП во 2-й триместре беременности
- лечение ТП при тромбозе
- ТП у пациентов с тромбозом

- включен в стандарт первичной помощи

- включен в Российские Клинические Рекомендации по лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры  
согласованный отчет по данным клинических исследований  
рекомендован к применению

- рекомендован к включению в Перечень ЖНВЛП решением Комиссии Минздрава от 31.08.2017 г. Протокол №3.  
**Включен в Перечень ЖНВЛП на 2018 г.** <sup>3</sup> (в рубрику B02BX (другие системные гемостатики))



ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 23 октября 2017 г. № 2323-р

МОСКВА

старше 18 лет)

ие, рецидив)

лечению идиопатической  
взрослых<sup>3</sup>, Международный  
омбоцитопении, а также

.

решением Комиссии Минздрава от 31.08.2017 г.  
в рубрику B02BX (другие

1. РУ № ЛСР-010032/09 от 09 декабря 2009 г. / <https://grls.rosminzdrav.ru>

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 833н

3. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. №2323-р

4. Меликян А.Л. и др Национальные клинические рекомендации...ИТП / Гематология и трансфузиология, 1. – 2017.

# ТП, агонисты ТПО

## ЭЛТРОМБОПАГ (Револейд) – ПРИЕМ ВНУТРЬ<sup>1</sup>

- Начальная доза 50 мг x 1 раз в сутки.
- Стандартная эффективная доза 25-75 мг/сут
- Клинический анализ крови еженедельно, после титрования дозы – ежемесячно
- Время ответа на терапию – 1-2 недели,
- нет ответа >4 недель в дозе 75 мг/сут – следует отменить

Тромбоциты	Коррекция дозировки
<50x10 <sup>9</sup> /л	увеличить на 25 мг, контроль через 1 неделю
200-400x10 <sup>9</sup> /л	уменьшить на 25 мг, контроль через 2 недели (для 25 мг - прием через день)
>400x10 <sup>9</sup> /л	отменить, контроль 2 раза в неделю, при снижении <150x10 <sup>9</sup> /л – возобновить прием в наименьшей суточной дозе (для 25 мг – возможен прием через день)

1. Инструкция по медицинскому применению (изм.№2) / <https://grls.rosminzdrav.ru>

# 3

## КОРРЕКЦИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

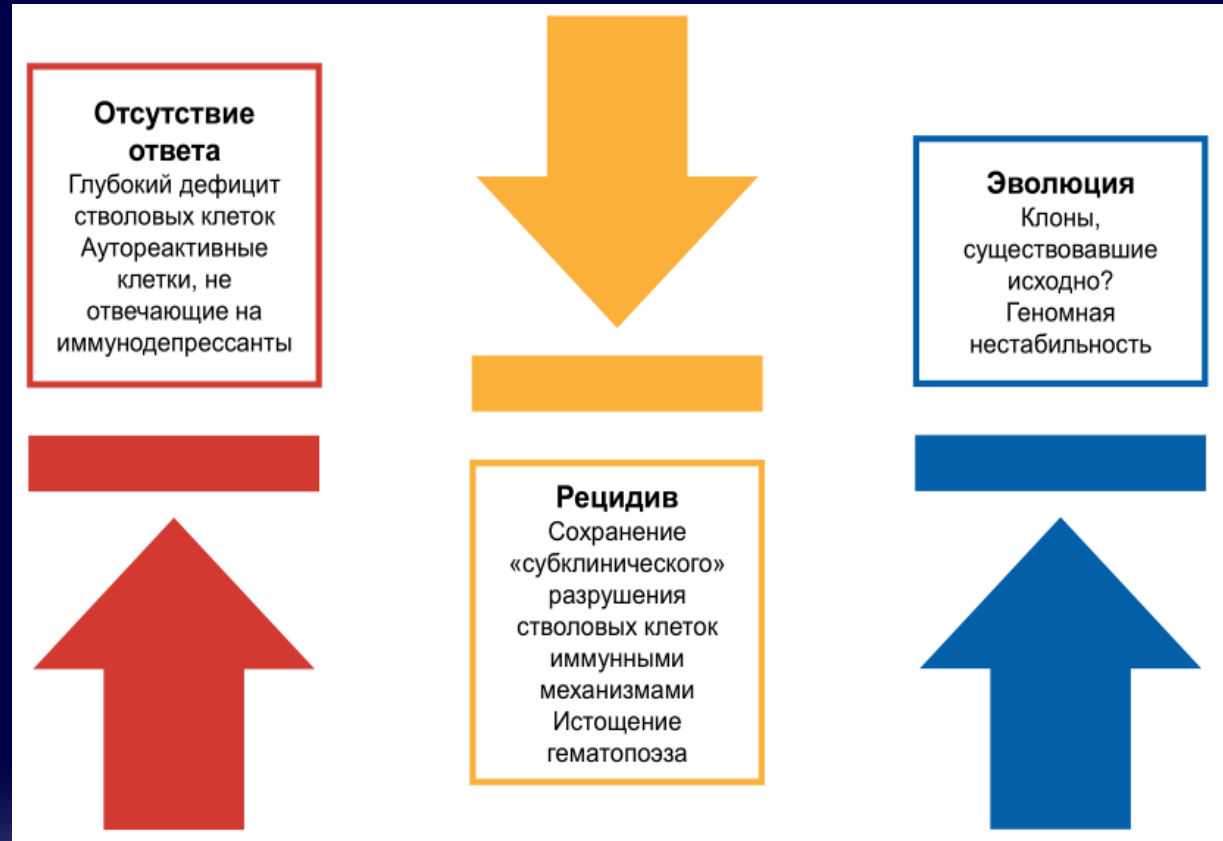


помимо **иммунного генеза** АА, также генетическая и функциональная неполноценность ГСКК, генетическая нестабильность - **клональность?**<sup>2</sup>

- ограниченный эффект ИСТ
- ↑аллоТСКК vs. аутоТСКК

дефицит стволовых клеток, аутореактивные клетки <sup>1,2</sup>

- отсутствие эффекта ИСТ



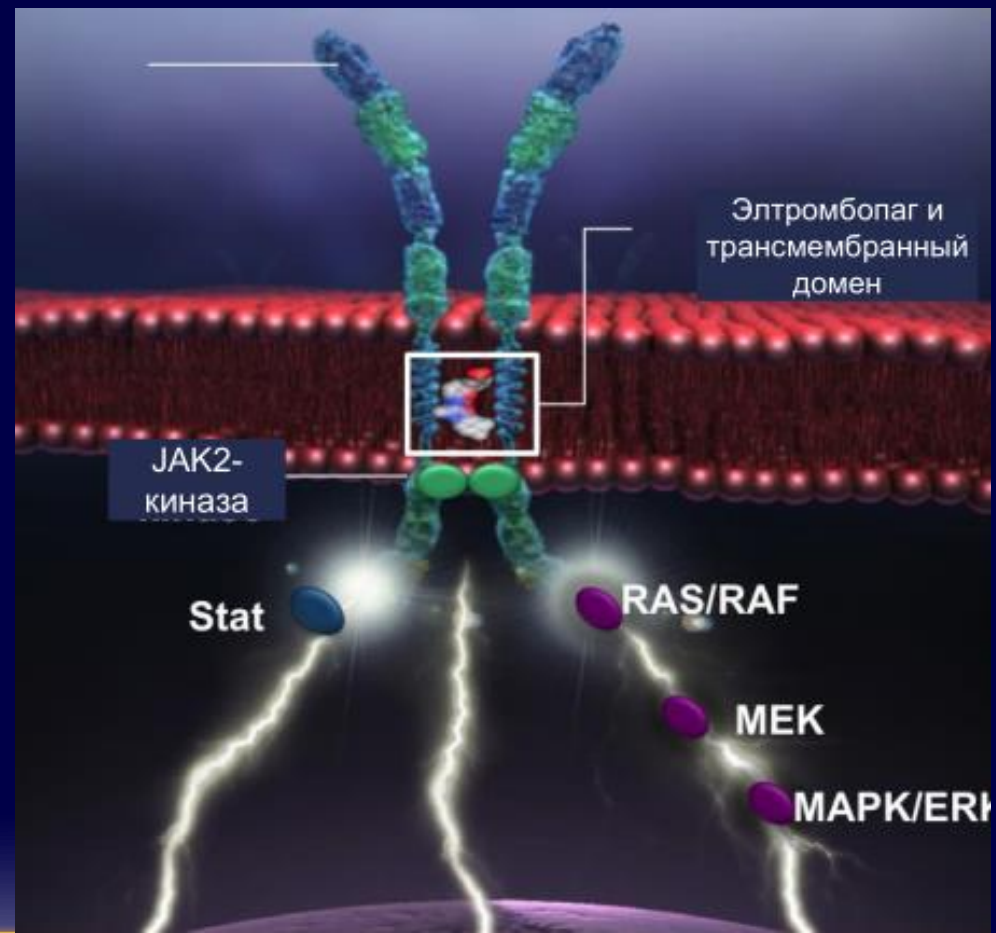
1. Melguizo-Sanchis Дю et al. iPSC modeling of severe aplastic anemia reveals impaired differentiation and telomere shortening in blood progenitors / Cell Death Dis. 2018 Jan 26;9(2):128

2. Phillip Scheinberg, MD MDS and AA educational forum 2017 in St.Petersburg

Image from: Phillip Scheinberg, oral presentation at MDS and AA educational forum - 2017, St.Petersburg

# ТП при АА, аТРО-р (эльтромбопаг )

- взаимодействует с трансмембранным доменом рецептора ТРО, активируя все эффекты эндогенного ТРО, дополнительно воздействуя на гены SOCS (супрессор цитокиновых сигналов)
- ускоренно зарегистрирован FDA в 2014 г., EMA в 2015 г. - как «прорывная терапия» рефрактерной ТАА **1,4,5**
- подтверждено действие на все ростки кроветворения при рефрактерной ТАА) **1,4,5**



1. Olnes M.J., Scheinberg P., Calvo K. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia / The New England Journal of medicine, 367(1) – 2012. - 11-19.
2. Phillip Scheinberg, MD MDS and AA educational forum 2017 in St.Petersburg

Image from: Phillip Scheinberg, oral presentation at MDS and AA educational forum - 2017, St.Petersburg

# ТП, элтромбопаг в монотерапии при рефрактерной ТАА

## Восстановление гемопоэза при рефрактерной ТАА

n=25, 13 мес (4-28)

50→150 мг/сут

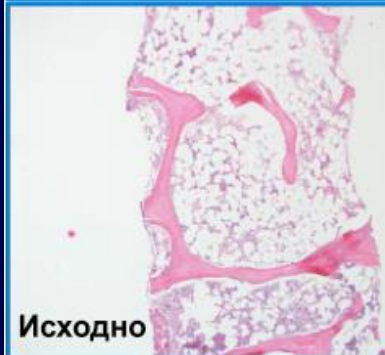
**11 (44%)** ответов (3-4 мес):

- 9 – Тц ↑ Med-39x10<sup>9</sup>/л
- 2 – Гб ↑ Med-38 г/л
- 4 – Нф ↑ Med-5,9x10<sup>9</sup>/л

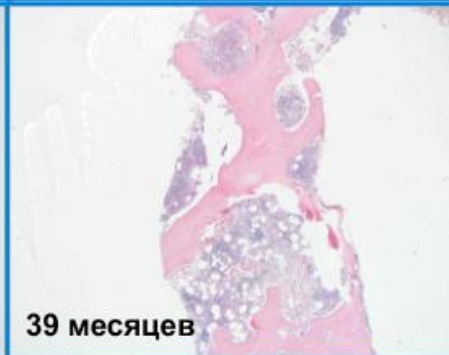
**14 (6%) – без ответа**

- 10 – стабилизация
- 2 – прогрессия
- 2 – эволюция в МДС

### Пациент 1



Исходно



39 месяцев

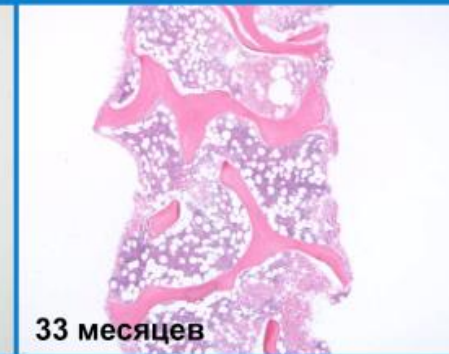


6 месяцев без препарата

### Пациент 2



Исходно



33 месяцев



6 месяцев без препарата

1. Olnes M.J., Scheinberg P., Calvo K. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia / The New England Journal of medicine, 367(1) – 2012. - 11-19.

2. Desmond R., Townsley D., Dumitriu B. et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug/ Blood. 123 (12) – 2014;123:1818-1825.

Image from: Phillip Scheinberg, oral presentation at MDS and AA educational forum - 2017, St.Petersburg

# ТП, элтромбопаг + стандартная ИСТ (ATG-N.4 + CsA-6 мес)

## Иссл-е I-II фазы

гематологические ответы при ТАА

- ОО – 94% vs. 60-70%
- ПО – 58% vs. 10%

выживаемость

- ОВ – 94% vs. 60-70%

клональная эволюция

Возраст (лет)	Ответ	Время до эволюции	Цитогенетика	Дисплазия костного мозга	Исход
68	ПО	3 месяца	46, XX, del(13)(q12q22)[cp3]/46,XX[17]	Нет	Цитогенетическая нормализация
39	ПО	30 месяцев	48, XX +6 +15 [2]/ 46,XX[18]	Нет	Стабильный
64	ЧО	3 месяца	45,XX,t(3;3)(q21;q26),-7[3]/ 46, XX[17]	Да	ОМЛ/ТГСК, смерть (RTEL1)
72	ЧО / рецидив	30 месяцев	45, XY, -7[20]	Да	Стабильный
48	ПО / рецидив	6 месяцев	46,XX,del(7)(p13p15)[3]/46,XX[19]	Нет	ТГСК
61	ЧО	6 месяцев	45, XX,-7[7]/46,XX[16]	Да	Подготовка к ТГСК
16	Без ответа	3 месяца	45, XY,-7[6]/46,XY[14]	Нет	ТГСК (RTEL1)

1. Townsley DM, Scheinberg P,, Winkler T. et al. Eltrombopag Added to Standard

Immunosuppression for Aplastic Anemia / N Engl J Med 2017;376:1540–1550.

2. Dumitriu B et al. Telomere attrition and candidate gene mutations preceding monosomy 7 in AA / Blood 2015;125:706–709.

3. Townsley DM et al. Blood 2015;126:abst LBA-2 (oral presentation at ASH 2015)

Image from: Phillip Scheinberg, oral presentation at MDS and AA educational forum - 2017, St.Petersburg

# ТП, элтромбопаг при АА – проводимые и перспективные КИ

Дизайн исследования	Популяция пациентов	Пациентов, N	Дата завершения
<ul style="list-style-type: none"> <li>• II фаза, элтромбопаг <sup>1</sup></li> <li>• Нерандомизированное, открытое исследование в единственной группе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АА средней тяжести с синдромами недостаточности костного мозга со стороны одного ростка</li> <li>• Возраст <math>\geq 18</math> лет</li> </ul>	38*	30 марта 2018 года*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• III фаза, лошадиный АТГ + ЦсА + элтромбопаг <sup>2</sup></li> <li>• Проспективное, рандомизированное, открытое</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжёлая и крайне тяжёлая АА</li> <li>• Возраст <math>\geq 15</math> лет, деплеция лимфоцитов, без лечения в анамнезе</li> </ul>	200*	Декабрь 2020 года*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• II фаза, элтромбопаг + кроличий АТГ / ЦсА <sup>3</sup></li> <li>• Нерандомизированное, открытое исследование в единственной группе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АА средней тяжести, тяжёлая и крайне тяжёлая АА</li> <li>• Возраст 18–75 лет, без лечения в анамнезе</li> </ul>	11	Июль 2016 года
<ul style="list-style-type: none"> <li>• I/II фаза, элтромбопаг + ИСТ<sup>4</sup></li> <li>• Нерандомизированное, открытое исследование в единственной группе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжёлая АА</li> <li>• Возраст <math>\geq 2</math> лет, без лечения в анамнезе</li> </ul>	150*	30 января 2018 года*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• II/III фаза, элтромбопаг + ЦсА<sup>5</sup></li> <li>• Проспективное, рандомизированное, контролируемое, двойное слепое</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АА средней тяжести</li> <li>• Возраст <math>\geq 18</math> лет</li> </ul>	116*	Продолжается

\* Расчётное значение

Image from: Phillip Scheinberg, oral presentation at MDS and AA educational forum - 2017, St.Petersburg

1. NCT00922883; 2. NCT01703169; 3. NCT01891994; 4. NCT02148133; 5. NCT02773290.

1. NCT01328587; 2. NCT02099747; 3. NCT02404025; 4. NCT01623167; 5. EudraCT number: 2014-000174-19

# 4

## ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СОСТОЯНИЯХ

# ТП, при других заболеваниях и патологических состояниях, АИЗ

## СИСТЕМНЫЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ

- тромбоцитопения – единственный симптом (16%) «диагностического окна» СКВ <sup>1</sup>: АТ-Тц, АТ-ТПО, АТ-рТПО-Mpl и CD40L, у 58% критериальных пациентов, ассоциация с ГА (маска – Фишера-Эванса?!)
- тромбоцитопения при РА – иммунная (дизрегуляция Т, образование АТ-ГП), лекарственная (иммунная), с. Фелти (АНФ, АНЦА) <sup>2</sup>
- антифосфолипидный синдром (АФС): тромбоцитопения у 25-30%, вариант дебюта СКВ, АФЛ-АТ <sup>3</sup>
- иммунокомплексный васкулит, ССД, гемофагоцитарный синдром, ... ???

## ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

- ИСТ: ГКС, азатиоприн, CsA, плаквенил+ГКС, ВВИГ, МК-АТ (CD20, CD52, dsDNA, CD-40L), спленэктомия, даназол
- ВВИГ, ИЛ-11, ...
- аТПО-р (ромиплостим и элтромбопаг)

1. Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr et al. LUMINA Study Group. 2004; Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T et al. 2005; Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. 2000; Ziakas PD, Giannouli S, Zintzaras E, Tzioufas AG, 2005.

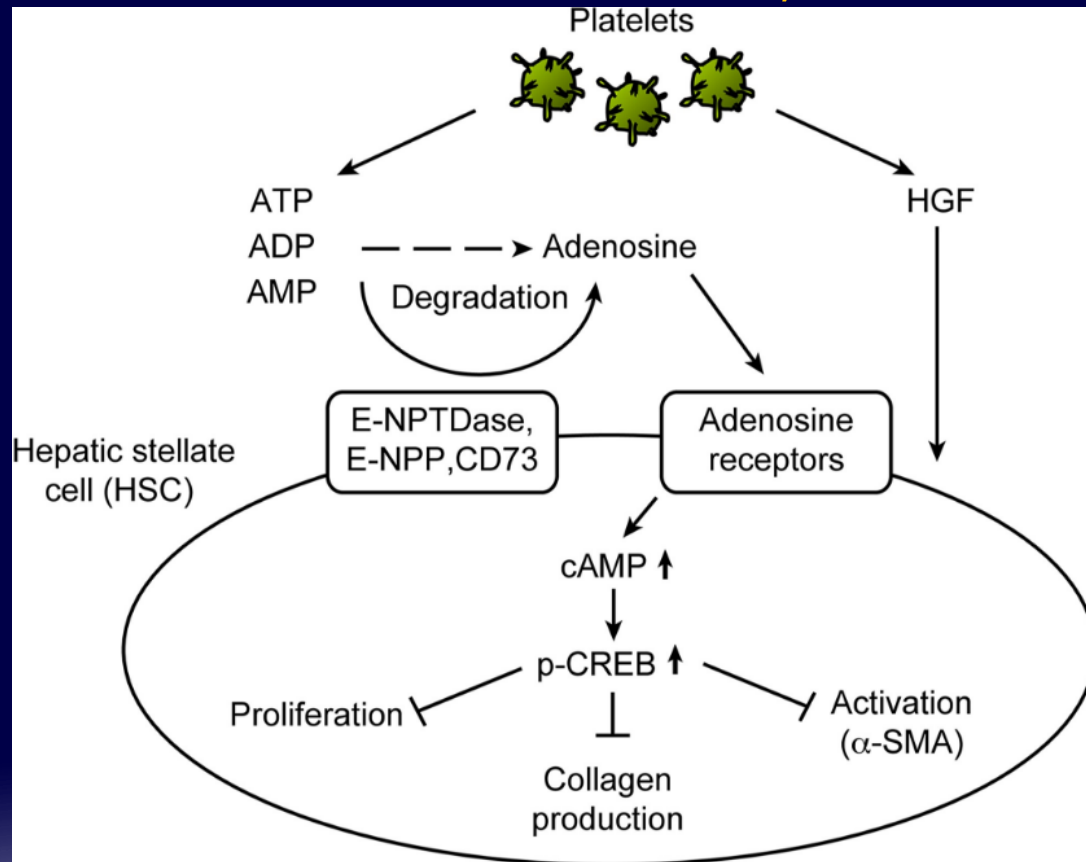
2. Koc A., Kosecik M., 2000; Bowan S.J., 2002; Von de A.E. Borne и соавторы (1986) и J.D. Adachi и соавторы (1987); Larsen M.R. et al., 1991

3. Artim-Esen B1, Diz-Küçükkaya R, İnanç M. The Significance and Management of Thrombocytopenia in APS. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(3)/

# ТП, при других заболеваниях и патологических состояниях, ХВГ

## ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

- тромбоцитопения (преимущественно иммунная) – и закономерный симптом и, одновременно – фактор ограничения противовирусной терапии <sup>1,2</sup>
- элтромбопаг – зарегистрированное показание для терапии ХВГ-С для обеспечения возможности и профилактики осложнений ПВТ <sup>1</sup>
- нормализация числа тромбоцитов обладает собственным антифибротическим (цирроз печени) эффектом <sup>3</sup>



1. Инструкция по медицинскому применению / <https://grls.rosminzdrav.ru>

2. Sulkowski M. Management of the hematological complications of hepatitis C therapy // Clin. Liver. Dis. — 2005. — Vol. 9. — P. 439 – 451.

3. T. Kurokawa et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology 31 (2016) 745–751

*Traggel from: T. S. Kurokawa et al. J. Gastroenterol. Hepatol. 31 (2016) 745–751*



## ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ В ОНКОЛОГИИ (НА ПРИМЕРЕ Г-КСФ)

Причины настороженности по поводу «лейкозогенности» Г-КСФ

### «АРГУМЕНТЫ»:

- 10-20% из всех диагностированных МДС/ОМЛ и 2-4% из всех ОЛЛ вторичны - развиваются у больных, получающих или завершивших терапию по поводу ЗНО (ХТ и/или лучевая терапия) <sup>1</sup>
- Г-КСФ применяются в онкологии и имеется корреляция между их применением и развитием МДС/ОМЛ (но не ОЛЛ), что может рассматриваться как ятрогенная <sup>2,5</sup>

### «ФАКТЫ»:

- успехи в терапии ЗНО (в том числе и за счет повышения дозоинтенсивности терапии благодаря возможности применения Г-КСФ) увеличивают популяцию выживших <sup>1,2</sup>
- имеются существенные различия по возрасту: 59,1 / 53,9 лет (и, видимо, коморбидности), «продвинутостью» стадии ЗНО, агрессивности терапии (ХТ – 6,8%, ХТ+Rad – 7,6%) <sup>2</sup>
- риск возникновения МН растет и после 5 лет после завершения терапии: в период между 5 и 10 годами риск удваивается (от 0,24% до 0,58% ) <sup>2</sup>
- при обнаружении цитогенетических изменений (ТЛ, ДХА) – 66% из всех МН, значение фактора семейного онкологического анамнеза в 7 раз превосходит значение факта проведения ХТ <sup>2</sup>
- при нескольких хромосомных аномалиях корреляционная связь обнаруживается только в отношении применения некоторых химиопрепаратов (циклофосфамид и антрациклины – доксо-, эпи-) <sup>3,4</sup>



Товарный знак ЗАО "Аргументы и факты" использован не в связи с деятельностью правообладателя

1. Godley LA, Larson RA Therapy-related myeloid leukemia. Semin Oncol. 2008, 35(4):418–429.

2. Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K et al.. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy...J Clin Oncol. 2015, 33(4):340–348.

3. Felix CA Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. Biochim Biophys Acta 1998, 1400(1–3):233–255

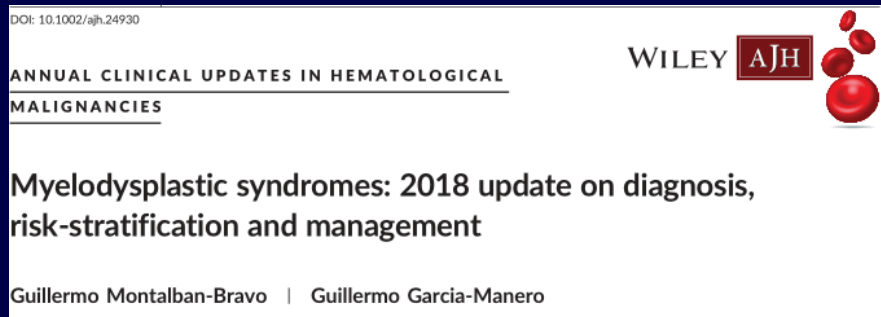
4. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M et al. Blood, 1995, 86(9):3542–3552

5. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. AML/MDS in clinical trials with G-CSF: a systematic review. J Clin Oncol. 2010,28(17):2914–2924.

# ТП, при других заболеваниях и патологических состояниях, МПН, ЛПЗ

## ОПЫТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ аТПО-р В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

- опубликованные наблюдения:



- опыт клиники<sup>2</sup>: НХЛ, В-ХЛЛ, ОЛЛ, МДС, ОМЛ, ПМФ, постИП-МФ – неподтвержденное снижение нуждаемости в гемотрансфузиях

### ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

- аТПО-р (ромиплостим и элтромбопаг) могут быть назначены профилактически (вместе с Г-КСФ через 24-78 час после ПХТ)
- или по показаниям для снижения зависимости от трансфузий тромбоцитов или уменьшения риска геморрагических осложнений

1. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

2. Опыт клиники факультетской терапии

# 5

## КОРРЕКЦИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПО СРОЧНЫМ ПОКАЗАНИЯМ

# ТП, коррекция по срочным показаниям

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ПРИ ИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

- основные операции и инвазивные процедуры (такие как: люмбальные пункции, эпидуральная анестезия, биопсия печени, эндоскопические биопсии, установка ЦВК) -  $>50 \times 10^9/\text{л}$  [**уровень доказательности 2C++**] <sup>1-9</sup>
- вмешательства в «критических областях», глазная хирургия и нейрохирургия -  $>100 \times 10^9/\text{л}$  [**уровень доказательности 2C**] <sup>1-9</sup>

## ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

- гемотрансфузии
- при наличии срочных или неотложных показаний возможны все потенциально эффективные терапевтические агенты

1. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus.* 2009;7:132–50.
2. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2003;122:10–23.
3. Bosly A, Muylle L, Noens L, et al. Guidelines for the transfusion of platelets. *Acta Clin Belg.* 2007;62:36–47.
4. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1997;337:1870–
5. Rebulla P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol.* 2001;8:249–54.
6. Toso A, Balduini CL, Cattaneo M, et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST) *Thromb Res.* 2009;124:e13–8.
7. American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the 8. American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology.* 2007;106:843–63. .
9. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. I. The pre-operative period  
Giancarlo Maria Liumbruno, Francesco Bennardello, Angela Lattanzio, Pierluigi Piccoli, Gina Rossetti, Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party  
*Blood Transfus.* 2011 Jan; 9(1): 19–40

# ТП, коррекция по срочным показаниям

## Клинический случай<sup>1</sup>

**Пациент Д., 71 лет**, тромбоцитопения  $<100 \times 10^9/\text{л}$  - с 2010 г.,  $<50 \times 10^9/\text{л}$  - с 2013 г.  $<20 \times 10^9/\text{л}$  – с 2016 г. Преходящий кожный геморрагический синдром: единичные петехии – только при ОРЗ/ОРВИ. Установлен диагноз ИТП (2016 г.), неспецифические гемостатики.

Ноябрь 2017 г. – показания к плановому урологическому вмешательству на *prostatae*, необходимость (по мнению урологов и анестезиологов) повышения тромбоцитов  $> 100 \times 10^9/\text{л}$

### КОРРЕКЦИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Относительные показания к инициации специфической терапии ИТП 1-й линии (можно продолжить наблюдение)

Относительное противопоказание к ВВИГ – поливалентная аллергия

Относительное ограничение к ВВИГ – необходимость выполнения операции в другом учреждении, срок операции приблизительный.

Назначен **эльтромбопаг 50→75 мг/сут**, с достижением целевого уровня Тц

После постепенной отмены препарата (2,5 месяца), вернулся к наблюдению без симптомов.

# 6

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ

# ТП, экспериментальное применение аТПО-р

## ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

- В условиях современного мира все более актуальными становятся позабытые ядерные угрозы<sup>1</sup>

WWW.MEDLINE.RU ТОМ14, РЕНТГЕНОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ, 25 ДЕКАБРЯ 2012

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АГОНИСТА  
ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА  
ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА ПРИ  
КОСТНОМОЗГОВОМ СИНДРОМЕ ЛУЧЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

Салухов В.В., Легеза В.И., Першко В.А.



Image from: <https://admin.govexec.com>

Лабораторные животные (беспородные собаки – 26), равномерное гамма-облучение 1,02 Гр/мин, 45 сут

- добавление к Г-КСФ элтромбопага - повышение выживаемости -x2 (40→83%),
- позитивное влияние на динамику уровня тромбоцитов -x4 (20 vs. 6 x10<sup>9</sup>/л)

1. Nuclear Posture Review – February 2018 / [https://admin.govexec.com/media/gbc/docs/pdfs\\_edit/2018\\_nuclear\\_posture\\_review\\_-\\_final\\_report.pdf](https://admin.govexec.com/media/gbc/docs/pdfs_edit/2018_nuclear_posture_review_-_final_report.pdf)

2. Салухов В.В., Легеза В.И., Першко В.А. Экспериментальное изучение влияния агониста тромбопоэтиновых рецепторов на гемостимулирующие свойства гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при костномозговом синдроме лучевой этиологии / [www.medline.ru](http://www.medline.ru) том14, Рентгенология и радиология, 25 декабря 2012

## ТП, заключение и выводы

- **Диагностика тромбоцитопений остается одной из наиболее сложных областей клинической медицины, независимо от профиля специалиста, оказывающего медицинскую помощь**
- **Иммунная тромбоцитопения (ИТП), несмотря на отказ от наименования «идиопатическая», по-прежнему остается синдромом, диагностируемым методом исключения наиболее актуальных заболеваний, сопровождающихся вторичной тромбоцитопенией**
- **Преобладание иммунных механизмов развития тромбоцитопении не только при собственно ИТП, но и при вторичных тромбоцитопениях, оправдывает применение в 1-й линии различных вариантов ИСТ, а ее интенсификация открывает дополнительные возможности по достижению лучших исходов лечения**
- **Наличие противопоказаний или неэффективность ИСТ, инвалидизирующие исходы脾эктомии при ИТП, а также дополнительные терапевтические возможности агонистов рецепторов к ТПО при апластической анемии и других вторичных тромбоцитопениях, возможность эффективной коррекции тромбоцитопении по срочным показаниям **возводят эту группу препаратов (аТПО-р) в статус «золотого стандарта» терапии при целом ряде клинических ситуаций****





dina.zverev

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**