

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИТП

А.В. Губкин

*к.м.н., заведующий гематологическим
отделением ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»*

▶ ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ИТП)

- Заболевание, характеризующееся снижением уровня тромбоцитов <100 тыс/мкл* обусловленное выработкой антител к антигенам тромбоцитов
- В основе патогенеза ИТП лежит не только повышенное разрушение тромбоцитов, но и недостаточная их продукция.

* Нормальное содержание тромбоцитов в крови $\sim 200-400$ тыс/мкл

▶ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ИТП

4,5-20 случаев
на 100 000 населения

Распространенность ИТП в мире^{1,2}

1,6-3,9 случая на
100 000 населения в год

Заболеваемость ИТП в мире^{1,2}

2,0 на **100** тыс.
населения в год

Заболеваемость взрослого
населения в России³

~ в **2-3** раза

Мужчины болеют реже женщин^{1,2}

МКБ D69.3

Хроническая ИТП входит
в перечень орфанных заболеваний^{4,5}

1. Neunert C., et al. The American Society of Hematology 2011 evidence based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011; 117(16): 4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.

2. Provan D. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010; 115(2): 168-86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.

3. Меликян А.Л. с соавт. Предварительные результаты эпидемиологического исследования идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых в Российской Федерации. » Гематология и Трансфузиология, 2019, 64(4) 436-446

4. <http://www.emedicine.com/emerg/ТОPIC282.HTM>

5. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=23252>

▶ ИТП – СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

- Качество жизни страдает сопоставимо с другими тяжёлыми хроническими заболеваниями (ревматоидный артрит, сахарный диабет)
- Общий риск летального исхода в течение 2 лет после установления диагноза при длительно наблюдающейся тромбоцитопении (<30 тыс/мкл) повышен в 4 раза по сравнению с общей популяцией
- Летальность среди пациентов с ИТП после выполненной спленэктомии может достигать 15%
- При рефрактерной ИТП летальность за 10 лет болезни достигает 10%

1. E, Hayashi Sh, Fujimaki K et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006; 108 (11): abstract 1077.
2. Berchtold P, Benjamin Djulbegovic, Yael Cohen. Blood 20, 01;97:2549–2554
3. Tanaka ., McMillan R. Blood 1989; 74:2309–17.9.
4. Bourgeois E., et al. Br. J. Haematol. 2003;120:1079–88.10.
5. McMillan R., Durette C. Blood 2004;104:956–60.

▶ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИТП

1. изолированная тромбоцитопения $< 100,0 \times 10^9/\text{л}$ как минимум в двух анализах крови;
2. отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
3. отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
4. повышенное или нормальное количество МКЦ в миелограмме;
5. нормальные размеры селезенки;
6. наличие антитромбоцитарных АТ в высоком титре;
7. нормальные показатели Hb, эритроцитов и ретикулоцитов;
8. отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению.

▶ КЛАССИФИКАЦИЯ ИТП ПО ХАРАКТЕРУ И ВЫРАЖЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ПО ВОЗ)

Степень	Выраженность кровопотери	Пример
0	Нет геморрагий	
1	Петехии и экхимозы (единичные)	Петехии, кровотечения из слизистых оболочек, кровоизлияния в склеры без нарушения зрения
2	Незначительная кровопотеря	Мелена, рвота кровью, гематурия, кровохарканье
3	Выраженная потеря крови	Любое кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей
4	Тяжелая кровопотеря	кровоизлияния в головной мозг или сетчатку глаза, кровотечения с летальным исходом

▶ КЛАССИФИКАЦИЯ ИТП ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ

Классификация ИТП	
Впервые диагностированная	В течение 3 месяцев после постановки диагноза
Персистирующая	В течение от 3 до 12 месяцев после постановки диагноза
Хроническая	Длительностью более 12 месяцев

▶ КЛАССИФИКАЦИЯ ИТП ПО ТЕЧЕНИЮ

Классификация ИТП

Тяжелая

Наличие симптомов кровотечения в дебюте заболевания, потребовавших назначения терапии/ возобновление кровотечений с необходимостью проведения дополнительных терапевтических мероприятий, повышающих число тромбоцитов, или увеличения дозировки используемых лекарственных средств.

Рефрактерная

отсутствие непосредственного ответа на спленэктомию, потеря ответа после спленэктомии и необходимостью проведения дальнейшего лечения для купирования клинически значимых кровотечений

Резистентная

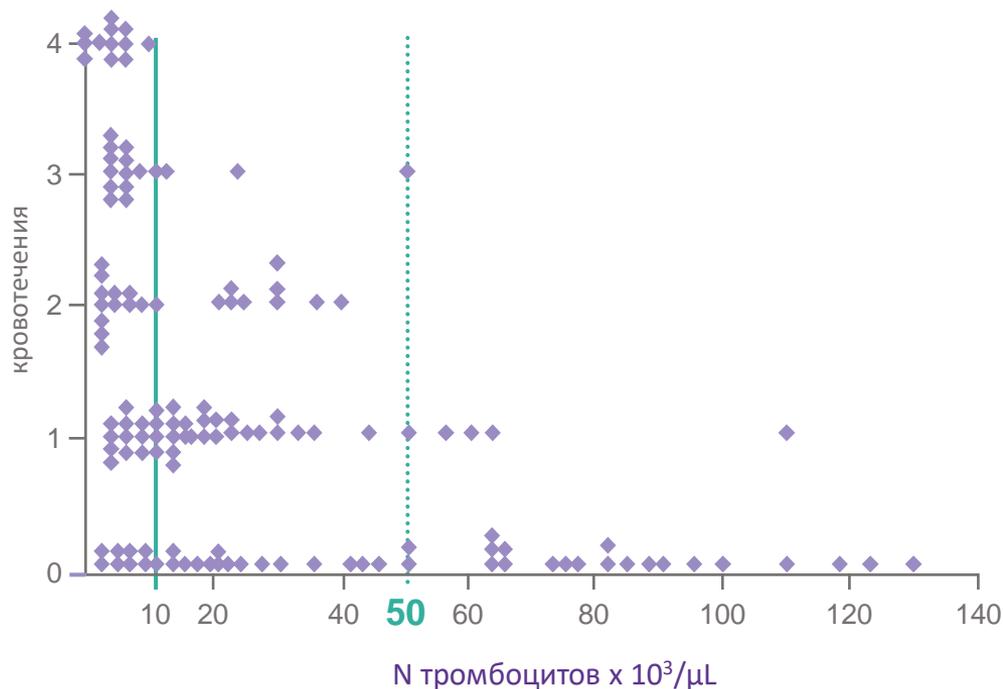
отсутствие или потеря ответа после 2 и более курсов лекарственной терапии, требующие возобновления лечения.

► ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Взрослые	Дети
Хроническое течение у большинства пациентов ¹	Как правило, острое течение, транзиторное ¹⁻³
Отсутствие явных триггеров ^{1,2}	Часто предшествует вирусная инфекция ^{1,2}
Спонтанные ремиссии <10% ^{1,4}	Спонтанные ремиссии >80% ^{1,2}
Тяжелое персистирующее течение ~10%–35% ²	
Прогнозируемые показатели 5-летней смертности: от 2,2% для пациентов <40 лет до 47,8% для пациентов >60 лет. ⁵	Низкий риск летального исхода и тяжелых кровотечений ³
Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин ⁶	Женский пол = мужской пол ⁶

1. Stasi R, et al. Mayo Clin Proc 2004; 79: 504–22;
2. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Br J Haematol 2003; 120: 574–96;
3. Kumar M, et al. Am J Hematol 2005; 78: 181–7;
4. Cines DB, et al. Blood 2005; 106: 2244–51;
5. Cohen YC, et al. Arch Intern Med 2000; 160: 1630–8; 7. Cines DB, et al. N Engl J Med 2002; 346(13): 995–1008
6. Cines DB, et al. N Engl J Med 2002; 346(13): 995–1008

▶ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ВОЗРАСТАЕТ ПРИ УРОВНЕ ТРОМБОЦИТОВ <50 ТЫС/МКЛ



ШКАЛА КРОВОТЕЧЕНИЙ ВОЗ

0	Нет кровотечения
1	Минимальные кровотечения после травмы
2	Спонтанные кровотечения, которые сами прекращаются
3	Спонтанные, но настораживающие, кровотечения
4	Тяжелые жизнеугрожающие кровотечения

► РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИТП

Факторы риска кровотечений

Низкое количество тромбоцитов	
<ul style="list-style-type: none">• $<10 \times 10^9/\text{л}$ против $> 20 \times 10^9/\text{л}$	Отношение рисков: 46,3 , 95% ДИ: 19,4-110,6
<ul style="list-style-type: none">• От 10 до $19 \times 10^9/\text{л}$ против $> 20 \times 10^9/\text{л}$	Отношение рисков: 5.1 , 95% ДИ: 2.3-11.2
Женский пол	Отношение рисков: для мужчин, 0,4 , 95% ДИ: 0,2-0,8
Терапия НПВС	Отношение рисков: 4,4 , 95% ДИ: 1,1-18,7

Факторы риска больших кровотечений

Терапия антикоагулянтными препаратами	Отношение рисков: 4,5 , 95% ДИ: 1,4-14,4
--	---

- Количество тромбоцитов, женский пол, прием НПВС и антикоагулянтов должны рассматриваться при оценке риска кровотечений.
- Тяжелое кровотечение, вероятно, связано не с уровнем тромбоцитов, а с индивидуальными особенностями больного.

▶ РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО КОНСЕНСУСНОГО ОТЧЕТА ПО ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОЙ ИТП У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, 2019

- Диагноз ИТП основан главным образом на исключении других причин изолированной тромбоцитопении по данным анамнеза, физикального обследования, анализа крови и мазка периферической крови (исключение других гематологических расстройств, включая наследственную тромбоцитопению и псевдотромбоцитопению).
- При проведении терапии необходимо контролировать ответ на нее путем мониторинга содержания тромбоцитов.
- Первичный диагноз должен ставиться на основании полного анамнеза, результатов физикального обследования, общего анализа крови и экспертной оценки мазка периферической крови (рекомендация класса С).
- Согласно имеющимся данным, если имеется изолированная тромбоцитопения, и отсутствуют отклонения результатов физикального обследования или исследования мазка крови, то исследование костного мозга не требуется (рекомендация класса В), независимо от того, рекомендуется лечение или нет.
- В отдельных географических регионах первичное диагностическое обследование должно включать обнаружение *Helicobacter pylori* посредством уреазного дыхательного теста или теста на антиген в кале (уровень доказательности IIa; класс рекомендации В).

▶ РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО КОНСЕНСУСНОГО ОТЧЕТА ПО ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОЙ ИТП У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, 2019

- Большинство авторов проводят всем взрослым пациентам на регулярной основе тесты на вирус гепатита В (HBV), ВИЧ и вирус гепатита С (HCV) (уровень доказательности IIb).
- Количественное определение иммуноглобулинов (Ig) показано для исключения синдрома иммунодефицита (уровень доказательности IV; рекомендация класса C) или до ВВИГ. У детей уровень Ig можно измерять в начале лечения и необходимо измерять при стойком и хроническом течении ИТП в рамках переоценки состояния.
- Исследование костного мозга может быть целесообразно в случае рецидива после ремиссии, отсутствия ответа на начальную терапию, когда встает вопрос о спленэктомии, или обнаружения других отклонений количества или морфологии клеток крови (уровень доказательности III; класс рекомендации C). В идеале данное исследование должно включать оценки методами аспирации, биопсии, проточной цитометрии и цитогенетического анализа (уровень доказательности IV; рекомендация класса C).
- ИТП может быть первичной или вторичной, то есть, развивающейся вследствие других медицинских состояний, имеющих на момент постановки диагноза. Выделяют впервые выявленную (0—3 месяца), стойкую (>3—12 месяцев) и хроническую форму ИТП (>12 месяцев).

▶ ДЛЯ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ИТП СЛЕДУЕТ ИСКЛЮЧИТЬ СОСТОЯНИЯ, ПРИВОДЯЩИЕ К СНИЖЕНИЮ УРОВНЯ ТРОМБОЦИТОВ:



Ранее установленный или возможный высокий риск патологических состояний, которые могут быть связаны с иммунной тромбоцитопенией (например, инфекциями (ВИЧ, HCV, HBV)), аутоиммунными/иммунодефицитными состояниями (ВНИ, системная красная волчанка или АФС) и злокачественными новообразованиями (например, лимфопролиферативными заболеваниями).



Заболевание печени (включая цирроз печени или портальную гипертензию).



Спленомегалия.



Прием лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем, употребление хинина (тонизирующий напиток), воздействие токсинов из окружающей среды, химиотерапия.



Заболевания костного мозга, включая миелодиспластические синдромы, лейкозы, другие злокачественные заболевания, метастазы, миелофиброз, апластическую анемию, мегалобластную анемию, миелофтиз и болезнь Гоше.



Недавние переливания крови (в редких случаях встречается посттрансфузионная пурпура) и вакцинации.



Наследственная тромбоцитопения: TAR-синдром, радиоульнарный синостоз, врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, синдром Вискотта–Олдрича, MYH9-связанное заболевание, синдром Бернара–Сулье, БВ типа IIB, БВ тромбоцитарного типа.

Другие тромбоцитопенические расстройства (ДВС, ТТП, ГУС, синдром Эванса).

РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО КОНСЕНСУСНОГО ОТЧЕТА ПО ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОЙ ИТП У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, 2019

Базовый план обследования всех пациентов	Тесты на потенциальную пользу для лечения пациента с ИТ	Тесты на неподтвержденную или неточную пользу*
Анамнез пациента	Гликопротеин-специфические антитела (могут применяться в трудных случаях, низкая чувствительность, не первичный диагностический метод)	Уровень ТПО
Семейный анамнез	Антифосфолипидные антитела (включая антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт) при наличии клинических признаков антифосфолипидного синдрома	Фракция ретикулярных тромбоцитов/незрелых тромбоцитов
Физикальное обследование	Антитела к тиреоидным гормонам и показатели функции щитовидной железы	
ОАК и содержание ретикулоцитов	Тест на беременность для женщин детородного возраста	Время свертывания крови
Мазок периферической крови	Антиядерные антитела	Сывороточный комплемент
Количественное определение Ig [†]	ПЦР на ЭБВ, ЦМВ и парвовирус	
Группа крови (Rh)	Исследование костного мозга (у отдельных пациентов; см. текст)	
ВИЧ ‡	Прямой антиглобулиновый тест	
HCV ‡	<i>H pylori</i> ‡	
HBV		

ЦМВ – цитомегаловирус, ЭБВ – вирус Эпштейна–Барр, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ЧТВ – частичное тромбопластиновое время, Rh – резус, ТПО – тромбопоэтин. * Значение этих исследований для дифференциальной диагностики ИТП от других тромбоцитопений не подтверждено, они не являются основанием для выбора лечения. † Количественное определение Ig обосновано для детей с ИТП и рекомендовано для детей со стойкой или хронической ИТП в рамках переоценки. ‡ Рекомендовано большинством членов рабочей группы для взрослых пациентов из соответствующего географического региона.

1. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.

▶ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ИТП

Цель лечения – устранение геморрагического синдрома и улучшение состояния больного при достижении хорошего качества жизни, а не нормализация количества тромбоцитов;

Количество тромбоцитов	Значение
$\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$	Полностью обеспечивает гемостаз и позволяет проводить оперативные вмешательства и родоразрешение без риска развития кровотечений
$> 50 \times 10^9/\text{л}$	Безопасная концентрация тромбоцитов , протекающая без спонтанного геморрагического синдрома. При появлении признаков кровоточивости при таком количестве тромбоцитов следует искать дополнительный провоцирующий фактор, или учитывать наличие сосудистой патологии у пациентов преклонного возраста.
$30 - 50 \times 10^9/\text{л}$	лечение следует проводить только при наличии геморрагических проявлений
$< 10,0 \times 10^9/\text{л}$	Критическое для развития опасных для жизни геморрагических проявлений содержание тромбоцитов. Пациенты с такой тромбоцитопенией нуждаются в безотлагательной терапии, независимо от степени клинических проявлений геморрагий

▶ ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- Геморрагический синдром III--IV степени;
- Глубокая тромбоцитопения не более $20,0 \times 10^9/\text{л}$ при наличии выраженного геморрагического синдрома в анамнезе;
- Наличие отягощающих состояние больного сопутствующих заболеваний;
- Осложнения от проводимой терапии;
- Несоблюдение пациентом лечебного режима в амбулаторных условиях.

▶ ЛЕЧЕНИЕ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ИТП С НИЗКИМ УРОВНЕМ ТРОМБОЦИТОВ

ТРОМБОЦИТЫ < 30-50 X 10⁹/л

	Геморрагический синдром есть		Геморрагического синдрома нет	
1 линия терапии	ГКС: Преднизолон Метилпреднизолон дексаметазон	ВВИГ	Динамическое наблюдение	Лечение при подготовке к операциям и при работе пациента, связанной с повышенным травматизмом
2 линия терапии	Спленэктомия	Элтромбопаг (Револейд®) Ромиплостим (Энплейт)		

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2018 г.)

▶ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМЫ ИТП С НИЗКИМ УРОВНЕМ ТРОМБОЦИТОВ

ТРОМБОЦИТЫ < 30-50 X 10⁹/л

	Геморрагический синдром есть		Геморрагического синдрома нет	
1 линия терапии	ГКС: Преднизолон Метилпреднизолон дексаметазон	ВВИГ	Динамическое наблюдение	Лечение при подготовке к операциям и при работе пациента, связанной с повышенным травматизмом
2 линия терапии	Спленэктомия	Элтромбопаг (Револейд®) Ромиплостим (Энплейт)		
3 линия терапии	Ритуксимаб*			

*Препарат не зарегистрирован в РФ для терапии ИТП, но упоминается в Клинических рекомендациях

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2018 г.)



▶ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИТП С НИЗКИМ УРОВНЕМ ТРОМБОЦИТОВ (ДЛИТЕЛЬНОСТЬ БОЛЕЗНИ > 12 МЕС)

ТРОМБОЦИТЫ < 30-50 X 10⁹/л

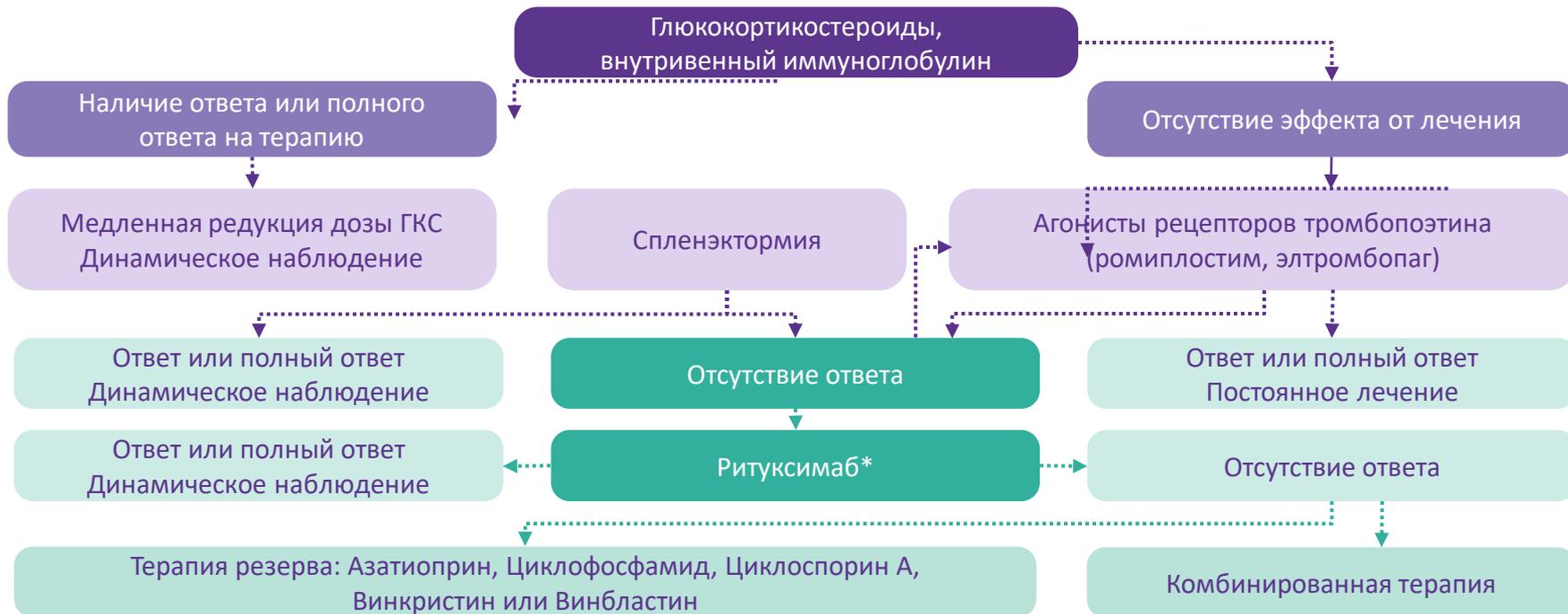
	Геморрагический синдром есть		Геморрагического синдрома нет	
1 линия терапии	ГКС: Преднизолон Метилпреднизолон дексаметазон	ВВИГ	Динамическое наблюдение	Лечение при подготовке к операциям и при работе пациента, связанной с повышенным травматизмом
2 линия терапии	Спленэктомия	Ромиплостим (Энплейт) Элтромбопаг (Револейд®)		
3 линия терапии	Ритуксимаб*	Другая иммуно-супрессивная терапия		

*Препарат не зарегистрирован в РФ для терапии ИТП, но упоминается в Клинических рекомендациях

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2018 г.)



▶ АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИТП



*Препарат не зарегистрирован в РФ для терапии ИТП, но упоминается в Клинических рекомендациях

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2018 г.)

▶ ФАКТОРЫ, УЧИТЫВАЕМЫЕ В ПРОЦЕССЕ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ ИТП

- Наличие активных кровотечений
- Уровень тромбоцитов
- Возраст пациента
- Коморбидность
- Образ жизни пациента и связанный с ним риск кровотечений
- Наличие дополнительных факторов риска кровотечений (например, уремии, хронических заболеваний печени)
- Предсказуемые нежелательные эффекты предлагаемого метода терапии
- Предпочтения самих пациентов

Терапию всегда следует подбирать индивидуально для конкретного пациента

► КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ИТП

Полный ответ (ПО)	Количество тромбоцитов более или равно $100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровотечений
Ответ (О)	Количество тромбоцитов менее или равно $30 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение начального количества в 2 раза при отсутствии кровотечений
Отсутствие ответа	Количество тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение начального количества менее чем в 2 раза или продолжающееся кровотечение; зависимость от кортикостероидов
Время ответа	Срок от начала терапии до достижения ПО или О
Потеря ПО	Снижение количества тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ или возобновление геморрагического синдрома
Потеря О	Снижение количества тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ или до уровня менее, чем в 2 раза превышающего исходное количество тромбоцитов, или начало кровотечения
Длительность ответа	Время, прошедшее от достижения ответа на лечение до его потери
Кортикостероидная зависимость	Необходимость постоянного или многократного введения кортикостероидов в течение как минимум 2 месяцев для поддержания количества тромбоцитов на уровне $30 \times 10^9/\text{л}$ или выше и/или во избежание кровотечения (пациенты с кортикостероидной зависимостью считаются не отвечающими)

▶ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (ГКС)

70-80% – эффективность первого курса ГКС терапии

Только у **20-30%** отмечается стойкая ремиссия, однако у **большинства пациентов возникает рецидив** через несколько недель или месяцев после прекращения лечения

У **86%** отмечается эффективность высоких доз дексаметазона с сохранением ответа в течение 8 мес

У **50%** больных с впервые выявленной ИТП отмечается стойкий ответ при лечении дексаметазоном

Эффективность ГКС ограничена дозозависимыми НЯ: снижение толерантности к глюкозе, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко–Кушинга, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит и эзофагит, кровотечения и перфорация желудка и кишечника, метеоризм, артериальная гипертензия, гиперкоагуляция, бессонница, икота, эйфория, возбуждение, тревога, депрессия, развитие вторичных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, повышение массы тела, остеопороз, гипер/гипопигментация кожи, генерализованные и местные аллергические реакции

Относительными противопоказаниями для назначения ГКС являются: сахарный диабет, тяжелые формы артериальной гипертензии, аритмии, инфекционные заболевания, психические расстройства. Лечение можно проводить на фоне назначения инсулина и гипотензивных препаратов.

Терапия ГКС требует назначения сопутствующих препаратов: антацидные препараты для профилактики стероидассоциированных гастритов и язвенной болезни; препараты калия для профилактики стероидассоциированной гипокалиемии.

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2018 г.)

▶ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ГКС ПРЕВОСХОДЯТ ПРЕИМУЩЕСТВА ИХ ПРИМЕНЕНИЯ¹⁻³



снижение минеральной плотности кости



артериальная гипертензия



нарушение углеводного обмена (повышение уровня гликемии)



усиление аппетита/увеличение массы тела



поведенческие и когнитивные расстройства (колебания настроения, ухудшение памяти, бессонница)

Пациенты с ИТП, получающие ГКС, больше обеспокоены побочными явлениями лечения, нежели основным проявлением заболевания (кровотечениями)³

1. Provan et al. pdated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>.
2. Moghadam-Kia S, Werth VP., Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. Int J Dermatol. 2010 March; 49(3): 239–248. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.04322.
3. Guidry JA et al. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. Eur J Haematol. 2009 Sep;83(3):175-82. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01265.x.

▶ ВНУТРИВЕННЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ИММУНОГЛОБУЛИН

Механизм действия	<ul style="list-style-type: none">• Блокировка Fc-рецепторов мононуклеаров макрофагальной системы селезенки, что препятствует преждевременной элиминации покрытых АТ тромбоцитов;• Иммуномодулирующее действие в отношении Т-хелперов и Т-супрессоров;• Сочетание этих эффектов;
Доза	<ul style="list-style-type: none">• Курсовая доза -2000 мг/кг массы тела; в/в капельно одним из 2х режимов:<ol style="list-style-type: none">1. 2-хдневный курс по 1000 мг/кг в день – у детей или у взрослых в ургентной ситуации;2. 5-и дневный курс по 400 мг/кг в день – чаще у больных старше 30 лет, особенно, при наличии АГ;
Эффективность	<ul style="list-style-type: none">• Повышение уровня тромбоцитов до нормы у 65% пациентов, которые не ответили на кортикостероиды или другую терапию¹• Длительность ответа – 3-4 недели¹
Безопасность/ переносимость	<ul style="list-style-type: none">• Обычно умеренные НЯ: головная боль, тошнота, рвота, боли в спине, лихорадка^{1,4}• Серьезные, но редкие НЯ: асептический менингит, острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность и гемолиз^{1,2,4}

1. Stasi R, et al. Mayo Clin Proc 2004; 79: 504–22;
2. Cines DB, et al. Annu Rev Med 2005; 56: 425–42;
3. Cines DB, et al. Blood 2005; 106: 2244–51;
4. George JN, et al. Blood 1996; 88: 3–40;
5. KIOVIG SmpC; Baxter Healthcare, UK

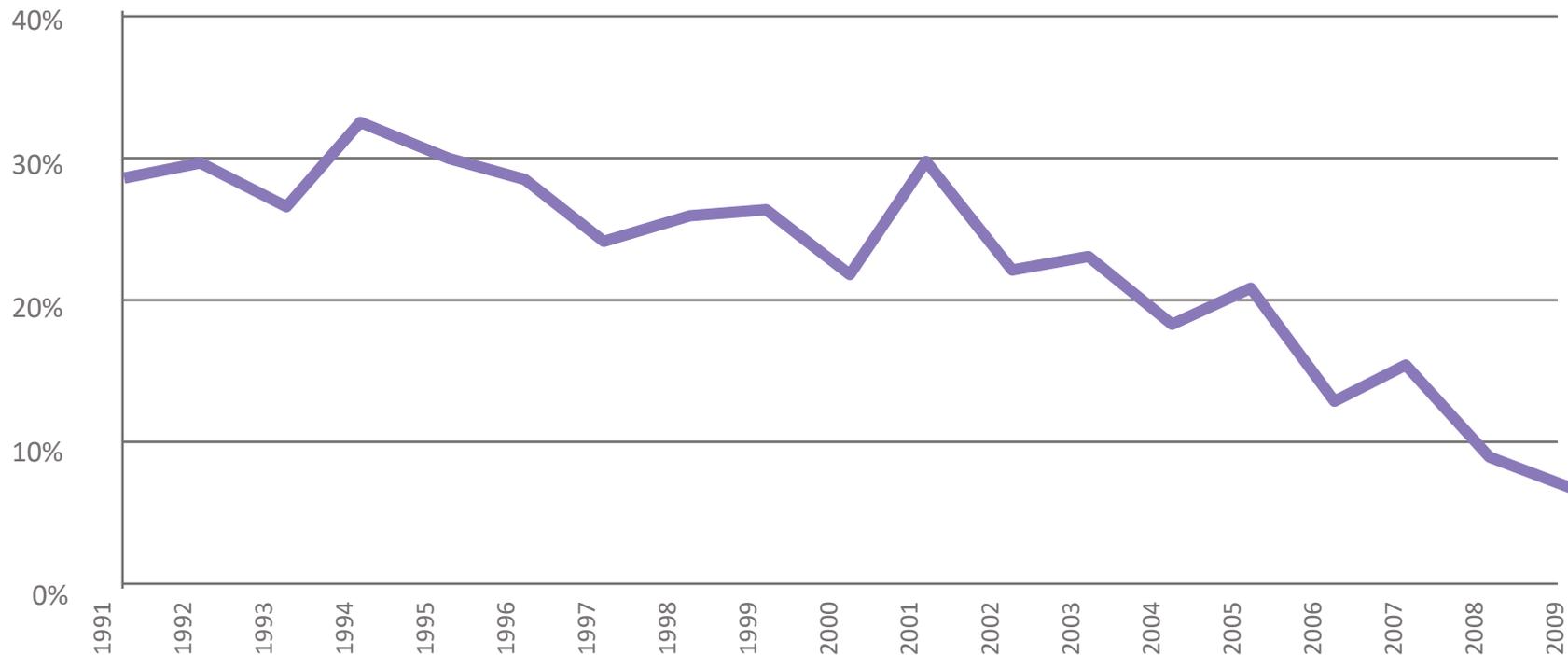
▶ СПЛЕНЭКТОМИЯ НЕОБРАТИМА!

- **~20%** пациентов не отвечают на спленэктомию
- **33%** ответивших пациентов рецидивировали в среднем в течение 15 месяцев после спленэктомии
- Пациенты, перенесшие спленэктомию, имеют повышенный риск:
 - тяжелых инфекций даже через 10 лет после операции*
 - венозных тромбоэмболических осложнений
- Пациенты должны быть информированы о долгосрочных рисках спленэктомии
- Среди пациентов, перенесших спленэктомию:
 - **43%** сожалеют о перенесенном вмешательстве
 - **49%** считают, что были недостаточно информированы о последствиях

* Риск развития инфекций может снизиться, однако не полностью, несмотря на антибактериальную профилактику и вакцинацию

1. Provan D et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>.
2. Vianelli N. et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. Haematologica. 2013;98(6):875-880. doi: 10.3324/haematol.2012.075648.
3. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. Blood. 2013;121(23):4782-4790.

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ СПЛЕНЭКТОМИИ С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ В США



1. Воспроизведено из следующего источника: Boyle S, et al. Blood 2013; 121: 4782–90

▶ РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО КОНСЕНСУСНОГО ОТЧЕТА ПО ИЗУЧЕНИЮ ИТП И АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ГЕМАТОЛОГОВ

International Consensus Report (2010)

Адаптировано по Provan D, et al. Blood 2010; 115: 168–86

I линия

- ГКС
- Анти-D
- ВВИГ

II линия

- Азатиоприн
- Циклоспорин-А
- Циклофосфамид
- Даназол
- Дапсон
- Мофетила микофенолат
- Ритуксимаб*
- Спленэктомия
- **ТРО-R-агонисты**
- Винка алкалоиды

При неудаче I и II линий

- Категория А
- **ТРО-R-агонисты**
- Категория В
- Алемтузумаб, комбинация I и II линий, химиотерапия, трансплантац. ГСК

ASH (2011)

Адаптировано по Neunert C, et al. Blood 2011; 117: 4190–207

I линия

- ГКС
- Анти-D
- ВВИГ

При отсутствии ответа/рецидиве после лечения кортикостероидами

- Рекомендуемое лечение
- Спленэктомия
 - **ТРО-R-агонисты** (если спленэктомия неэффективна или противопоказана)

Предлагаемое лечение

- **ТРО-R-агонисты**
- Терапия, основанная на специфических рекомендациях (беременность, ИТП на фоне HCV, HIV, H. pylory...)

*Препарат не зарегистрирован в РФ для терапии ИТП, но упоминается в Клинических рекомендациях

▶ ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО КОНСЕНСУСНОГО ОТЧЕТА ПО ИЗУЧЕНИЮ ИТП И АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ГЕМАТОЛОГОВ

Рекомендации по целям терапии ^{1,2}:

- Главная цель - достичь стабильного увеличения числа тромбоцитов, которое принято безопасным (hemostatic) для конкретного пациента, минимизируя НЯ и позволяя достичь ремиссии;
- Лечение должно быть направлено на предотвращение тяжелых кровотечений, поддерживать целевой уровень тромбоцитов $>20-30 \times 10^9/\text{л}$ у симптоматических пациентов (риск больших кровотечений увеличивается при более низких показателях)
- Лечение должно быть минимально токсичным
- Лечение должно оптимизировать связанное со здоровьем качество жизни
- ASH считает обучение пациента и совместное принятие решений залогом успеха терапии

1. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966.
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.

▶ ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ИТП И АШН

Рекомендации по применению глюкокортикостероидов (ГКС) ^{1,2}:

- ГКС остаются стандартом терапии 1-й линии терапии и должны применяться в лимитированных временных рамках у взрослых пациентов с ИТП, которые не имеют противопоказаний*;
- Некоторые пациенты могут иметь релевантные противопоказания для высокодозной терапии ГКС (например, сахарный диабет, психические расстройства, активная инфекция) и в 1-й линии терапии могут лечиться только в/в Ig или anti-D);
- НЯ длительного применения ГКС превышают преимущества их лечебного действия;
- Если есть ответ, доза преднизолона снижается, с полной отменой к 6-й неделе (макс. к 8-й), даже если число тромбоцитов снижается соответственно снижению дозы**;
- Следует избегать более длительных курсов ГКС, при этом, редкие пациенты могут иметь преимущества от более длительного приема низких доз ГКС (≤ 5 мг/сутки). Этот вид терапии должен быть основан на индивидуальных потребностях пациента, предшествующей терапии и т. д.;

*преднизолон 1 мг/кг (макс доза 80мг, даже у пациентов массой тела более 80 кг) в течение 2 недель (макс до 3 недель), или дексаметазон 40 мг/день 4 дня, с повтором до 3х раз; **-Если ответа нет в течение 2 недель, необходимо начать снижение дозы преднизолона с последующей быстрой отменой через неделю;

1. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966.
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.

▶ ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ИТП И АШН

Рекомендации по применению спленэктомии ^{1,2}:

- 19% пациентов не отвечают на спленэктомию;
- Рекомендовано подождать ≥ 12 - 24 месяцев от постановки диагноза до проведения из-за вероятности ремиссии;
- В период после проведения пациенты имеют более высокий риск тромбозов и инфекций (пневмония, менингит, септицемия);
- высокий риск тяжелых инфекций у пациентов после спленэктомии сохраняется в течение длительного времени (через 10 лет после ее проведения);
- риск развития инфекций может снизиться, но не исчезает, несмотря на антибактериальную профилактику и вакцинацию;
- Возраст ≥ 60 лет ассоциирован достоверно более высокой частотой рецидивов и послеоперационных осложнений;
- пациенты должны быть информированы о долгосрочных рисках спленэктомии (увеличение частоты возникновения тромбозов, инфекций и рака) и обучены с целью уменьшения риска развития этих осложнений.

1. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966.
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.

РУКОВОДСТВА МЕЖДУНАРОДНОГО КОНСЕНСУСНОГО ОТЧЕТА ПО ИЗУЧЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ ИТП (2019)



*препарат ритуксимаб не зарегистрирован в терапии ИТП, но упоминается в Клинических рекомендациях

1. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.

▶ ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИТП (ICR, 2019)

Клиническая ситуация	Вариант лечения	
Начальное лечение пациентов с впервые выявленной ИТП	Кортикостероиды Дексаметазон, Метилпреднизолон, Предниз(ол)он ВВИГ Анти-D (зарегистрированы и доступны для лечения ИТП только в нескольких странах)	
Последующая терапия	Лекарственная терапия, подкреплённая надёжными данными <ul style="list-style-type: none"> • Ритуксимаб* • аТПО-р: элтромбопаг, ромиплостим Лекарственная терапия, подкреплённая менее надёжными данными <ul style="list-style-type: none"> • Азатиоприн • Циклофосфамид • Циклоспорин А 	<ul style="list-style-type: none"> • Даназол • Дапсон • Микофенолата мофетил • Смена аТПО-р • Винкаалкалоиды Хирургическое лечение Спленэктомия
Лечение пациентов с неуспешной лекарственной терапией	Удаление добавочной селезенки Алемтузумаб Комбинация начальной и последующей терапии Комбинированная химиотерапия Клинические исследования ТГСК Спленэктомия, если еще не проводилась. Симптоматическая терапия	

*Препарат не зарегистрирован в РФ для терапии ИТП, но упоминается в Клинических рекомендациях ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аТПО-р – агонист рецептора тромбопоэтина.

1. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.

▶ СТИМУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОПОЭТИНА (ТПО-МИМЕТИКИ, АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ТПО)

	Револейд (элтромбопаг), Новартис ¹	Энплейт (ромиплостим), Амджен ²
Форма выпуска	Таблетки 25 и 50 мг	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 250 и 500 мкг
Молекула	Не пептидная, низкая молекулярная масса	Пептидная, высокая молекулярная масса
Способ введения	Внутри 1 раз в день	Подкожные инъекции 1 раз в неделю
Показания	<ul style="list-style-type: none"> • для лечения пациентов в возрасте 3 лет и старше с ИТП, длящейся ≥6 месяцев с момента постановки диагноза, у которых отмечался недостаточный ответ на предшествующую терапию (например, ГКС, иммуноглобулинами) с целью уменьшения риска кровотечений. • для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с хроническим вирусным гепатитом С с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей препараты интерферона. • в составе терапии первой линии в комбинации со стандартной иммуносупрессивной терапией у пациентов с ТАА в возрасте 3 лет и старше. • для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с ТАА, у которых не был достигнут достаточный ответ на иммуносупрессивную терапию. 	<ul style="list-style-type: none"> • Хроническая идиопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура у взрослых пациентов после脾эктомии, резистентных к другим видам лечения (например ГКС, иммуноглобулинам). • Энплейт может применяться в качестве терапии второй линии у пациентов с сохраненной селезенкой при противопоказаниях к脾эктомии.

ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; ТАА – тяжелая апластическая анемия; ГКС – глюкокортикостероиды

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Револейд® ЛСР-010032/09 на 19.03.2019

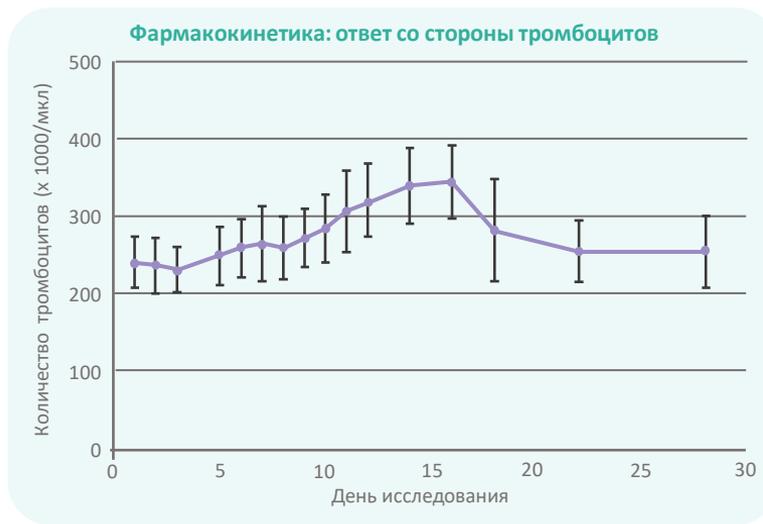
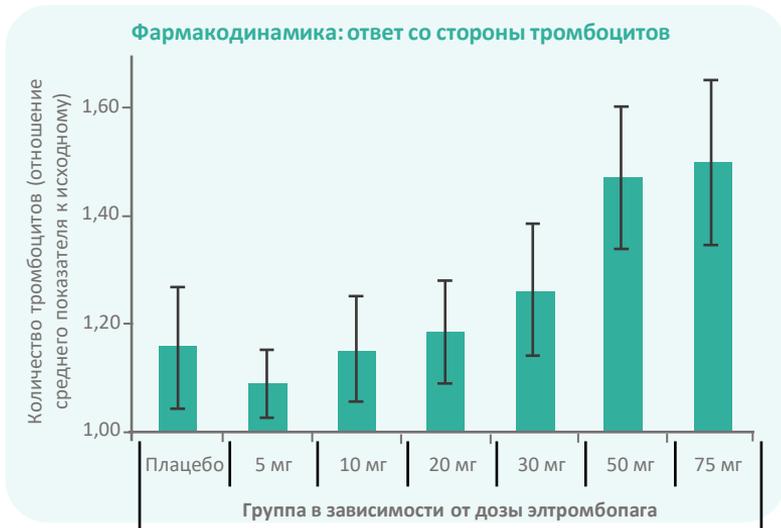
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Энплейт®



ЭФФЕКТ ЭЛТРОМБОПАГА ЯВЛЯЕТСЯ ДОЗОЗАВИСИМЫМ И ДОСТИГАЕТ ПИКА К 15 ДНЮ ЛЕЧЕНИЯ

- Однократный прием элтромбопага не приводил к увеличению числа тромбоцитов;
- Дозозависимое увеличение уровня тромбоцитов наблюдалось при повторном приеме ≥ 30 мг препарата

- Количество тромбоцитов начинало увеличиваться через 5 дней приема и достигало пика к 15-му дню



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛТРОМБОПАГА ПРИ ИТП У ВЗРОСЛЫХ ИЗУЧАЛИСЬ В МНОГОЧИСЛЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

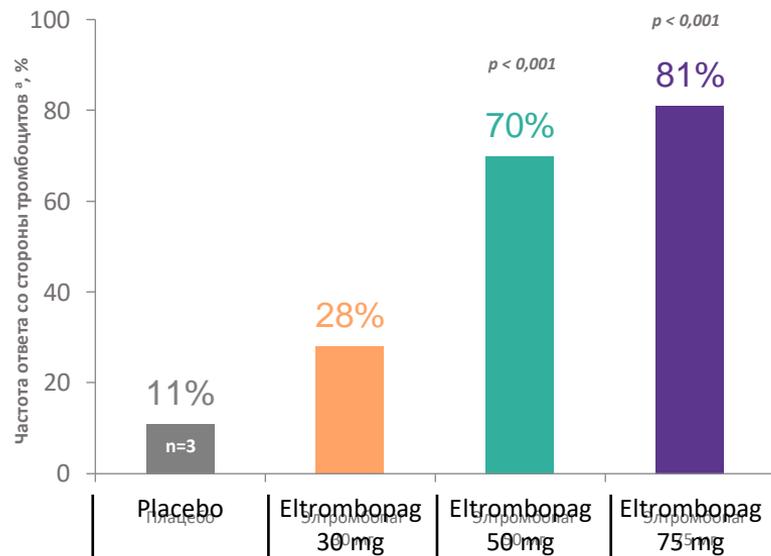
Исследование	Н пациентов: элтромбопаг/общее количество	Описание	Доза элтромбопага	Основная конечная точка
TRA100773A NCT00102739¹	88/117	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы по подбору дозы длительностью 6 недель	30, 50 или 75 мг / сутки	Увеличение количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$
TRA100773B NCT00102739²	76/114	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы длительностью 6 недель	Начальная доза 50 мг в сутки с последующей коррекцией при необходимости	Увеличение количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$
RAISE NCT00370331³	135/197	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы длительностью 6 месяцев	Начальная доза 50 мг в сутки с последующей коррекцией при необходимости	Вероятность достижения количества тромбоцитов 50—400 $\times 10^9/\text{л}$
REPEAT NCT00424177⁴	66/66	Открытое исследование II фазы по изучению применения многократных доз длительностью 6 недель	Начальная доза 50 мг в сутки	Устойчивость ответа
EXTEND NCT00351468^{5,6}	302/302	Открытое расширенное исследование III фазы с участием пациентов из предыдущих исследований применения элтромбопага при ИТП у взрослых	Начальная доза 50 мг в сутки с последующей коррекцией при необходимости	Долгосрочная безопасность и эффективность
Исследование костного мозга NCT01098487⁷	167/167	Открытое исследование IV фазы по оценке безопасности у взрослых пациентов с хронической ИТП длительностью 2 года	Начальная доза 50 мг в сутки с последующей коррекцией при необходимости	Изменение выраженности фиброза костного мозга спустя 1 и 2 года лечения

1. Bussel J. и соавт. N Engl J Med. 2007;357:2237–2247
2. Bussel J. и соавт. Lancet. 2009;373:641–648;
3. Cheng G. и соавт. Lancet. 2011;377:393–402. Erratum in Lancet. 2011;377:382;
4. Bussel J. и соавт. Br J Haematol. 2013;160:538–546;
5. Saleh и соавт. Blood. 2013;121:537–545;
6. Wong RSM и соавт. Blood. 2017;130:2527–2536. Erratum in Blood. 2018;131:709;
7. Wong RS и соавт. Scand J Clin Lab Invest. 2015;75:13–17.

▶ TRA100773A: КРАТКОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЭЛТРОМБОПАГОМ В ДОЗЕ 50-75 МГ ЭФФЕКТИВНА У БОЛЬШИНСТВА ВЗРОСЛЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИЛИ РЕФРАКТЕРНОЙ ИТП

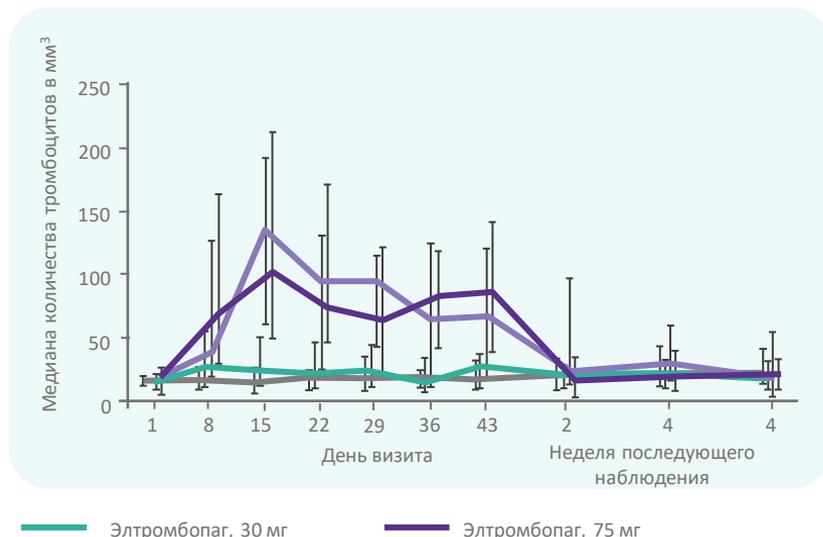
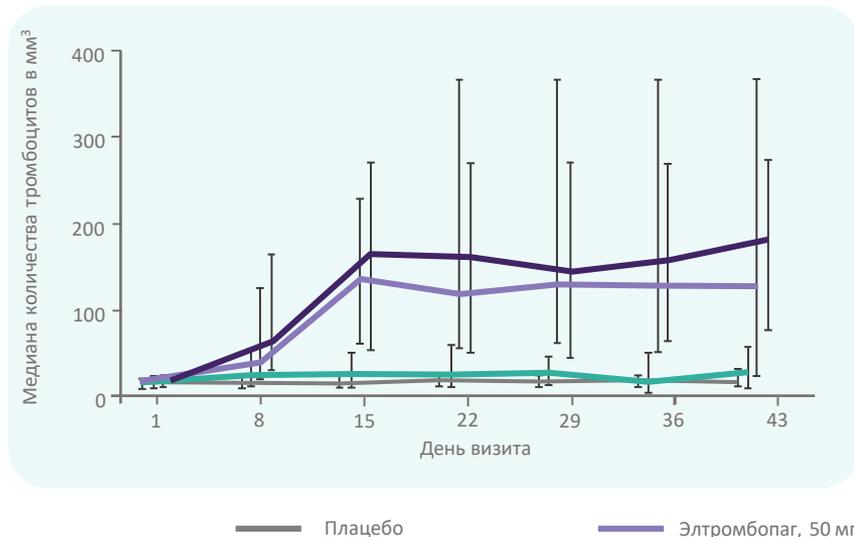
- К 15-му дню vs. день 8 наблюдалось увеличение доли пациентов с количеством тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$
 - с 44 % до 88 % в группе применения элтромбопага в дозе 50 мг;
 - с 62 % до 81 % в группе применения элтромбопага в дозе 75 мг.
- У пациентов, получавших элтромбопаг в дозе 50 мг или 75 мг, частота развития кровотечений снижалась по мере увеличения количества тромбоцитов;
- В течение 6 недель последующего наблюдения частота развития кровотечений постепенно вернулась к исходному уровню соответственно снижению количества тромбоцитов до уровня близкого к исходному.

Доля пациентов с количеством тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ к 43-му дню



▶ TRA100773A: МЕДИАНА КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ ДОСТИГАЕТ НОРМАЛЬНОГО ДИАПАЗОНА ЧЕРЕЗ 2 НЕДЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЭЛТРОМБОПАГОМ В ДОЗЕ 50 И 75 МГ

- В группах применения элтромбопага в дозе 50 мг и 75 мг медиана количества тромбоцитов* достигла нормального диапазона ($150\text{—}400 \times 10^9/\text{л}$) к 15-му дню и оставалась на таком уровне до 43-го дня
- Медиана количества тромбоцитов в группе последующего наблюдения оставалась на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение всего периода лечения и вернулась на уровень, близкий к исходному, в течение 2 недель после прекращения лечения



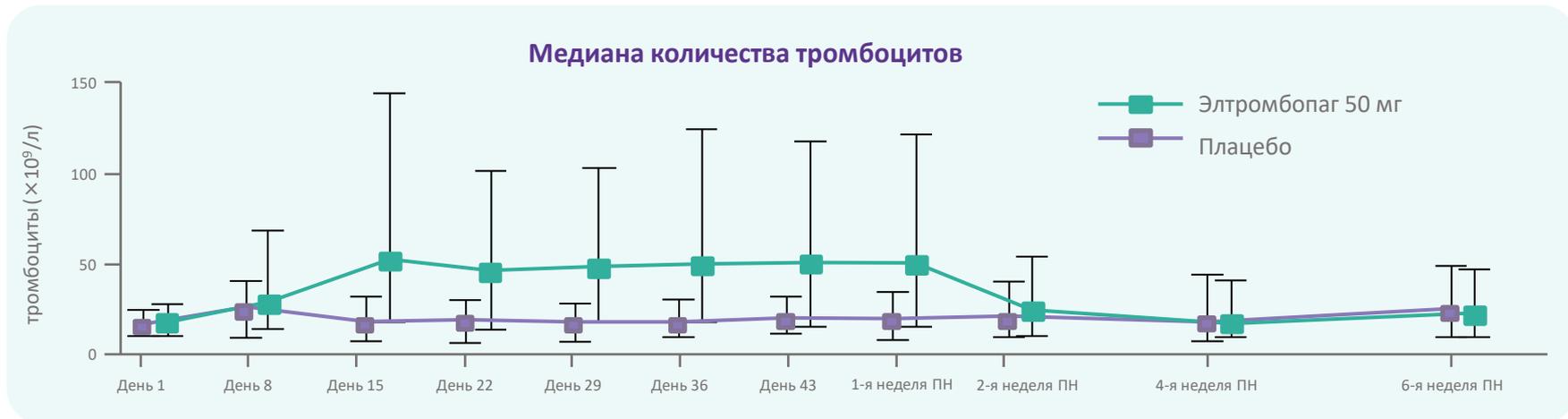
*25-й и 75-й процентиля показаны столбцами «I»

**Пациенты, прекратившие лечение раньше 43-го дня, были включены в группу последующего наблюдения

1. Bussel J. и соавт. N Engl J Med 2007;357:2237–2247.

▶ TRA100773B: ЭЛТРОМБОПАГ В ДОЗЕ 50 МГ ЭФФЕКТИВЕН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИТП

- У пациентов, принимавших элтромбопаг, к **15-му дню** медиана количества тромбоцитов увеличилась до **$53 \times 10^9/\text{л}$** , и сохранялась в течение 6 недель
- К **43-му дню** медиана количества тромбоцитов у пациентов, ответивших на терапию элтромбопагом (n= 43), составила **$144 \times 10^9/\text{л}$** (МКР: 92,5–268);
- Медиана количества тромбоцитов вернулась к исходной в течение 2 недель после окончания терапии.

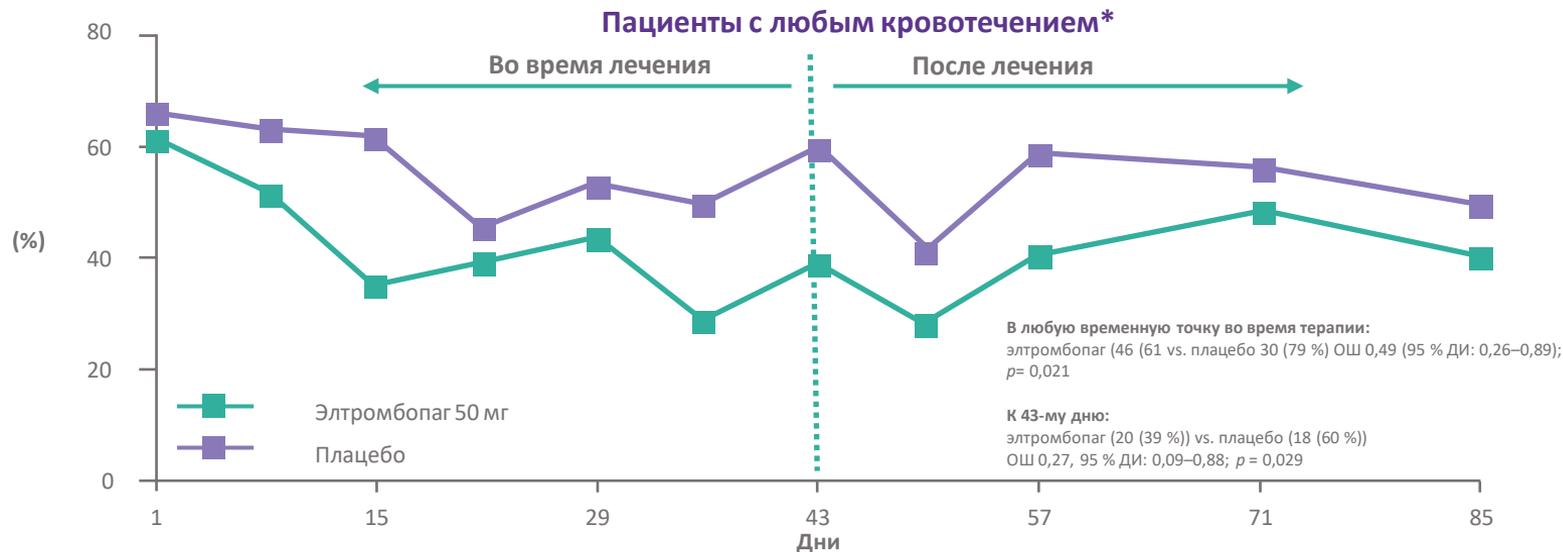


Плankи погрешностей: 95 % доверительные интервалы
ПН — период наблюдения

1. Bussel J. и соавт. Lancet. 2009;373:641–648.

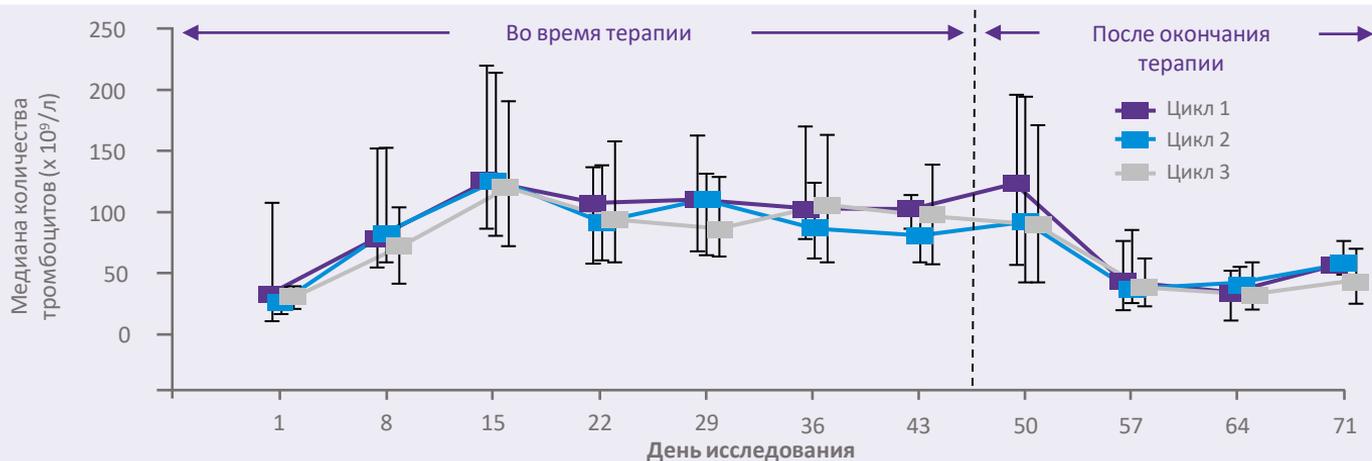
▶ TRA100773В : ЭЛТРОМБОПАГ ДОСТОВЕРНО УМЕНЬШАЕТ ЧАСТОТУ КРОВОТЕЧЕНИЙ

- В группе применения элтромбопага наблюдалось статистически значимо меньше кровотечений по сравнению с группой плацебо к 43-му дню и в любой временной точке за 6 недель терапии



▶ РЕРАТ: ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛТРОМБОПАГА МОЖЕТ БЫТЬ ЭФФЕКТИВНЫМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИТП В НЕПОСТОЯННОМ РЕЖИМЕ

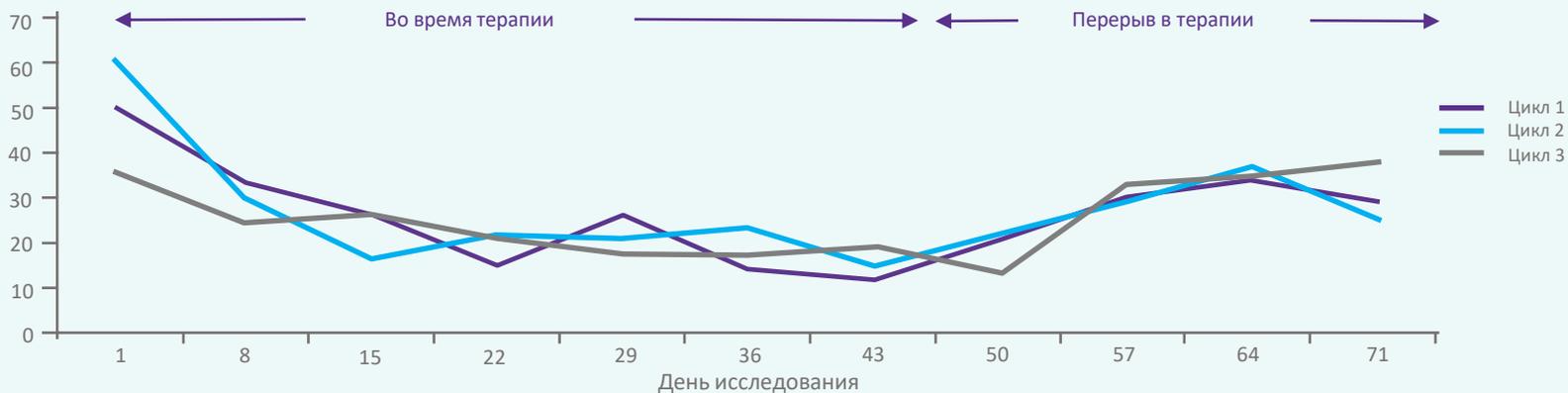
- Повторное назначение элтромбопага после перерыва позволяло достичь сходных показателей ответа, который сохранялся в течение всего периода терапии в каждом цикле;
- >50 % и >75 % пациентов ответили на лечение к 8-му и 15-му дню терапии, соответственно;
- количество тромбоцитов оставалось на уровне $\geq 79 \times 10^9/\text{л}$ вплоть до окончания терапии во всех 3 циклах;
- уровень тромбоцитов оставался неизменным течение 1 недели после окончания каждого из 3 циклов и возвращался к исходному ко 2-й неделе.



▶ РЕПАТ: ЭЛТРОМБОПАГ ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ КРОВОТЕЧЕНИЙ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ В НЕПОСТОЯННОМ РЕЖИМЕ

- Частота развития всех кровотечений и клинически значимых кровотечений* снижалась примерно на 50% в каждом цикле терапии
- Ни один из пациентов не получал препаратов неотложной терапии во время приема элтромбопага ни во время циклов 1–3, ни в перерывах между ними

Доля пациентов с любыми кровотечениями



*все кровотечения (1–4 степени) и клинически значимые кровотечения (2–4 степени)

1. Bussel JB и соавт. Br J Haematol. 2013;160:538-546.

▶ РЕРАТ: ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛТРОМБОПАГА В НЕПОСТОЯННОМ РЕЖИМЕ ОБЛАДАЕТ ПРИЕМЛЕМЫМ УРОВНЕМ БЕЗОПАСНОСТИ

Нежелательные явления в каждом цикле

Сводные данные о НЯ n (%)	Цикл 1		Цикл 2		Цикл 3		Цикл 4	
	Во время терапии n = 66	В перерыве n = 65	Во время терапии n = 55	В перерыве n = 55	Во время терапии n = 51	В перерыве n = 51	Во время терапии n = 66	В перерыве n = 65
Любое НЯ	29 (44)	25 (38)	23 (42)	19 (35)	25 (49)	23 (45)	45 (68)	41 (63)
Любое СНЯ	0	0	1 (2)	2 (4)	0	1 (2)	1 (2)	3 (5)
НЯ, связанные с исследуемым препаратом	12 (18)	2 (3)	8 (15)	1 (2)	4 (8)	0	15 (23)	2 (3)
НЯ, приведшие к прекращению лечения	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0

- Частота НЯ, возникших во время терапии (196 явлений у 45 (68 %) пациентов), была такой же, как и во время перерывов (122 явления у 41 (63 %) пациента)
- Самыми частыми НЯ, возникшими во время терапии, были головная боль (21 %), диарея (11 %), слабость (9 %) и назофарингит (9 %)
 - Во время всех 3 циклов головная боль и диарея регистрировались на 13 % и 5 % чаще во время терапии, чем в перерывах в терапии
- В большинстве случаев НЯ были легкой и средней степени тяжести

- У 4 пациентов отмечено 1 и более НЯ 3-й степени тяжести
 - **3-й цикл, во время терапии:** одышка, кашель и заложенность пазух (n = 1); гипергликемия (n = 1)
 - **Перерыв:** СНЯ в виде кровотечения из уха, носового кровотечения, кровотечения из слизистой полости рта (n = 1) и гипертонзия (n = 1)
- Во время терапии не было зарегистрировано НЯ 4-й степени тяжести или смертельных исходов
- НЯ, связанные с терапией, регистрировались чаще во время терапии по сравнению с перерывами во всех трех циклах (23 % и 3 % соответственно)

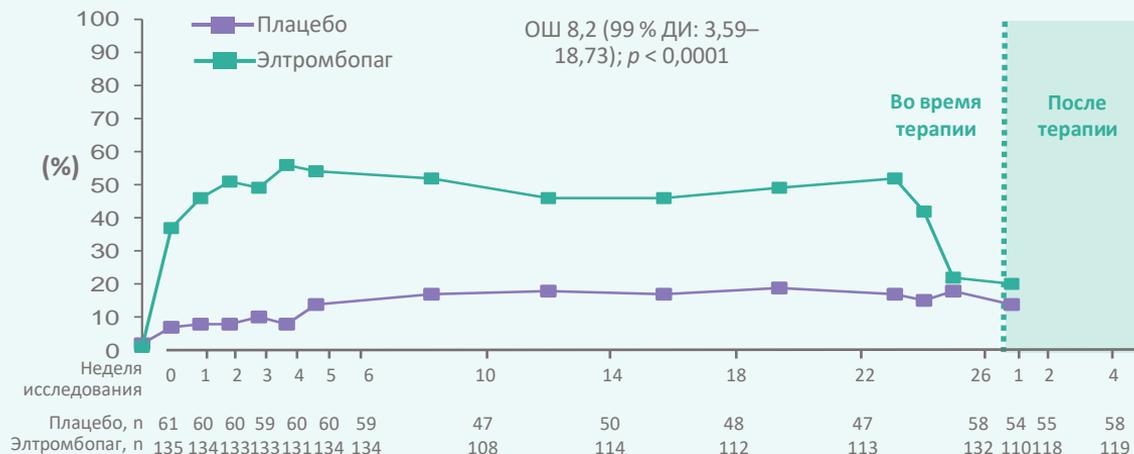
НЯ — нежелательное явление; СНЯ — серьезное нежелательное явление

1. Bussel JB и соавт. Br J Haematol. 2013;160:538-546.

▶ RAISE: БОЛЬШИНСТВО ПАЦИЕНТОВ ОТВЕЧАЕТ НА ТЕРАПИЮ ЭЛТРОМБОПАГОМ

- Доля пациентов, ответивших на терапию как минимум один раз за 6 месяцев, была **достоверно выше** в группе применения элтромбопага (106/ **79 %**) vs. плацебо (17/ **28 %**)

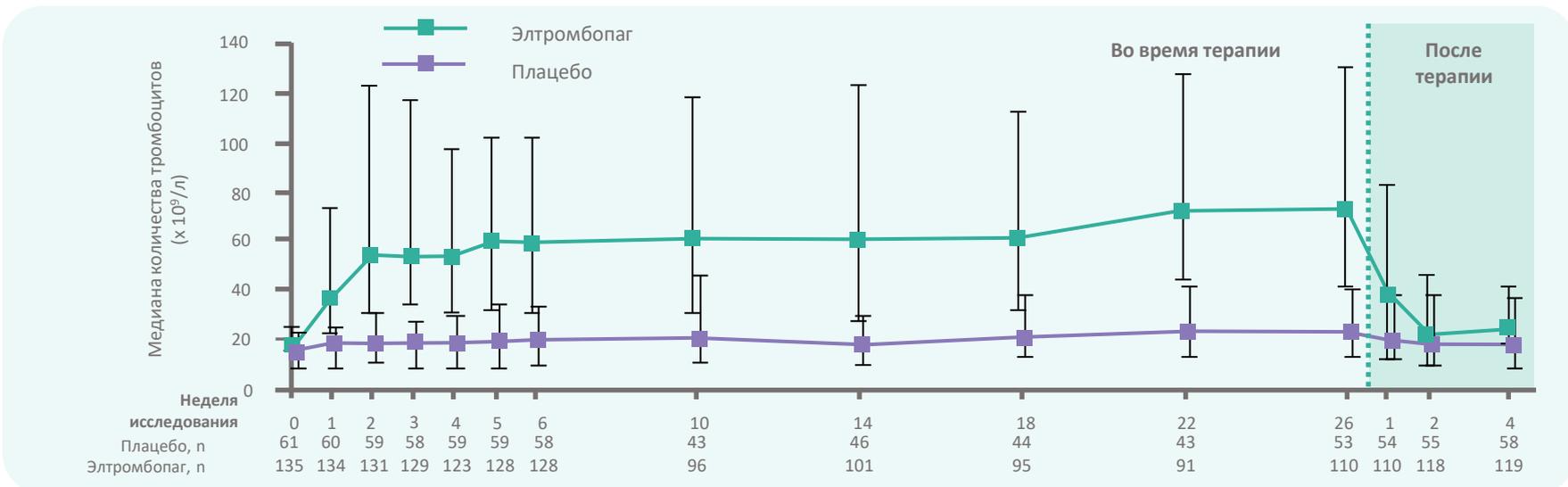
Доля пациентов, ответивших на лечение



1. Cheng G et al. Lancet. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. 2011;377(9763):393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.

▶ RAISE: ЭЛТРОМБОПАГ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ОТВЕТ УЖЕ НА 1 НЕДЕЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

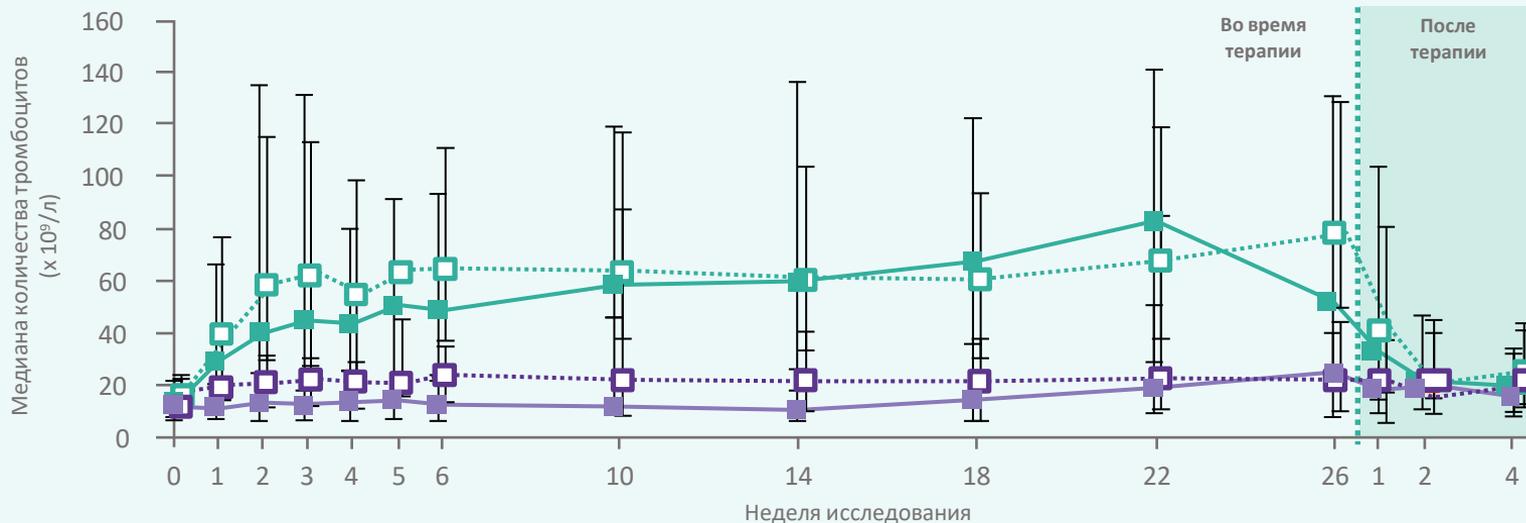
- В группе, принимавшей элтромбопаг, медиана количества тромбоцитов выросла с $16 \times 10^9/\text{л}$ до $36 \times 10^9/\text{л}$ через 1 неделю терапии и сохранялась на уровне $>50 \times 10^9/\text{л}$ в течение всего оставшегося времени лечения;
- В группе, принимавшей плацебо, количество тромбоцитов не поднималось выше $23 \times 10^9/\text{л}$ в течение всего времени лечения;



1. Cheng G et al. Lancet. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. 2011;377(9763):393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.

RAISE: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭЛТРОМБОПАГА НЕ ЗАВИСИТ ОТ НАЛИЧИЯ СПЛЕНЭКТОМИИ В АНАМНЕЗЕ

Элтромбопаг, пациенты без спленэктомии
Плацебо, пациенты без спленэктомии
Элтромбопаг, пациенты после спленэктомии
Плацебо, пациенты после спленэктомии



▶ ЭЛТРОМБОПАГ УМЕНЬШАЕТ КРОВОТЕЧЕНИЯ И СНИЖАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ В ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАХ

х~**2** раза

сокращение частоты кровотечений и клинически значимых кровотечений

по сравнению с контролем начиная с 15 дня лечения и в течение 6-месячного курса терапии элтромбопагом

59%

Пациентов уменьшили дозу или полностью прекратили прием ≥1 препарата для лечения ИТП к 6 месяцу (vs 32% в группе контроля)

84%

из них уменьшили или прекратили прием глюкокортикостероидов

▶ RAISE: ЭЛТРОМБОПАГ ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИТП

- За 6 месяцев терапии риск развития кровотечений и клинически значимых кровотечений на фоне приема элтромбопага снизился на **76 %** и **65 %** соответственно по сравнению с плацебо (ОШ 0,24; 95 % ДИ: 0,16–0,38; $p < 0,0001$ и ОШ 0,35; 95 % ДИ: 0,19–0,64; $p = 0,0008$)

Доля пациентов с клинически значимым кровотечением
(от 2-й до 4-й степени по шкале ВОЗ)



▶ RAISE: ЭЛТРОМБОПАГ ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ НЕОБХОДИМОСТЬ В СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИЛИ НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ

- Из сопутствующих препаратов чаще всего снижали дозу или отменяли кортикостероиды (84 % из 37 пациентов, принимавших элтромбопаг, и 90 % из 10 пациентов, принимавших плацебо);
- Чаще всего в качестве препаратов неотложной терапии применяли кортикостероиды (n=15 в группе плацебо; n=14 в группе элтромбопага).



▶ RAISE: ЭЛТРОМБОПАГ ОБЛАДАЕТ ПРИЕМЛЕМЫМ УРОВНЕМ БЕЗОПАСНОСТИ

Нежелательные явления у ≥ 10 % пациентов

НЯ, n (%)	Плацебо n=61	Элтромбопаг n = 135
Любые НЯ независимо от причин	56 (92)	118 (87)
Головная боль	20 (33)	41 (30)
Диарея	6 (10)	17 (13)
Тошнота	4 (7)	16 (12)
Назофарингит	8 (13)	14 (10)
Инфекции верхних дыхательных путей	7 (11)	14 (10)
Утомляемость	8 (13)	13 (10)
Боль в конечностях	6 (10)	9 (7)
Носовое кровотечение	6 (10)	7 (5)
Головокружение	6 (10)	5 (4)
Периферический отек	6 (10)	2 (3)
Все нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести	7 (11)	20 (15)
НЯ связанные с кровотечениями	4 (7) ^a	3 (2)
Смертельные исходы	1 (2)^b	0

Нежелательные явления со стороны печени и желчевыводящих путей

- Повышение АЛТ ≥ 3x ВГН: 9 в группе применения элтромбопага (7 %) vs. 2 в группе плацебо (3 %);
- Увеличение уровня общего билирубина > 1,5 x ВГН: 5 (4 %) пациентов в группе применения элтромбопага и ни одного пациента в группе плацебо;
- По одному пациенту в группе применения элтромбопага и плацебо были выведены из исследования вследствие повышения АЛТ (≥3-й степени)

Случаи тромбоемболии

- 2 во время терапии (1,5 %)
 - тромбоемболия легочной артерии (4-й степени);
 - тромбоз глубоких вен (3-й степени);
- 1 после терапии (<1 %)
 - тромбоемболия легочной артерии (4-й степени).

иозлияния в ствол головного мозга

↑. Cheng J et al. Efficacy and safety of eltrombopag for management of thrombocytopenia in cirrhosis: a multicenter, randomised, phase 3 study. 2011;377(9763):393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2

▶ ЭЛТРОМБОПАГ СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМО УЛУЧШАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ФИЗИЧЕСКОГО, ТАК И ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

- Улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, были статистически значимо связаны не только с увеличением количества тромбоцитов (р от 0,034 до < 0,001 в зависимости от домена), но и со снижением частоты кровотечений по критериям ВОЗ (р от 0,002 до < 0,001 в зависимости от домена).

Средние изменения и FACT-Th6 по сравнению с исходными показателями SF-36v2



* SF-36v2 — сокращенная форма опросника из 36 вопросов, версия 2

** FACT-Th6 — опросник из 6 вопросов для функциональной оценки хронических заболеваний (FACIT), применяется для оценки обеспокоенности пациентов в отношении кровотечений и их влияния повседневную активность пациента.

1. Cheng G et al. Lancet. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. 2011;377(9763):393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2

▶ EXTEND: ЭЛТРОМБОПАГ ОБЕСПЕЧИВАЕТ БЫСТРЫЙ И УСТОЙЧИВЫЙ ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ОТВЕТ

Средний уровень тромбоцитов составил $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ ко 2й неделе. Достигнутый уровень стабильно сохранялся в течение 250 недель лечения

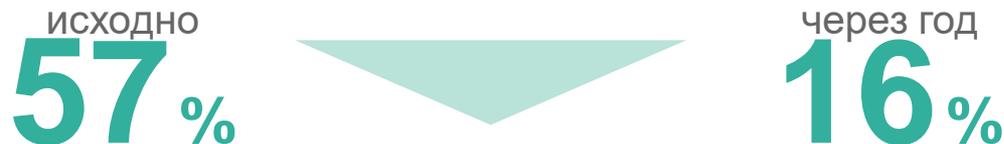
- **91** % пациентов - достигли числа тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$
- **86** % пациентов - достигли числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$



1. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017;130(3):2527-2536.

▶ EXTEND: ЭЛТРОМБОПАГ УМЕНЬШАЕТ КРОВОТЕЧЕНИЯ И СНИЖАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ В ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАХ

Элтромбопаг уменьшает частоту развития кровотечений



Элтромбопаг уменьшает потребность пациентов в:

приеме дополнительных препаратов

34%

пациентов полностью прекратили прием ≥ 1 препарата, обычно глюкокортикостероида

52%

Уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ сохранялся ≥ 25 недель без изменения терапии

неотложной терапии

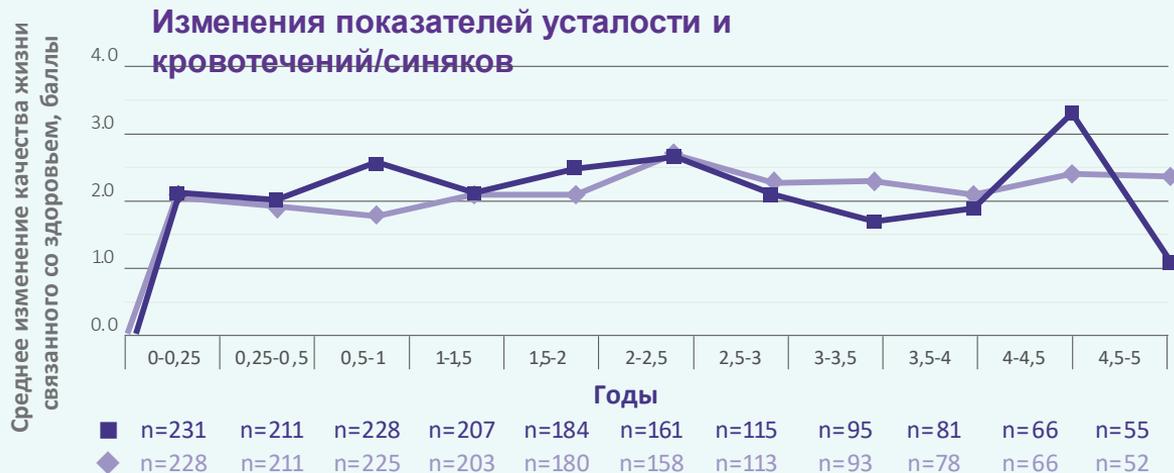
71%

Уровень тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ сохранялся ≥ 25 недель без изменения терапии

1. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017;130(3):2527-2536.

▶ EXTEND: ЭЛТРОМБОПАГ УМЕНЬШАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ ВЫРАЖЕННОСТИ УСТАЛОСТИ И ОБЕСПОКОЕННОСТИ В ОТНОШЕНИИ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ

~80% пациентов сообщили об улучшении показателя качества жизни, связанного со здоровьем



FACIT-Усталость (N=291) – подшкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT), применяется для измерения выраженности усталости и ее влияния на повседневную жизнь и деятельность пациентов.

ФАСТ-Тн6 (N=288) – опросник из 6 вопросов для функциональной оценки хронических заболеваний (FACIT), применяется для оценки обеспокоенности пациентов в отношении кровотечений и их влияния повседневную активность пациента.

1. Khelif A, Saleh MN, Salama A, et al. Patient-reported health-related quality of life improves over time in patients with chronic immune thrombocytopenia receiving long-term treatment with eltrombopag. Blood. 2016;128(22):3750.

▶ ТЕРАПИЯ ЭЛТРОМБОПАГОМ В ТЕЧЕНИЕ ≥ 2 ЛЕТ НЕ СОПРОВОЖДАЕТСЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ СОДЕРЖАНИЯ РЕТИКУЛИНА ИЛИ КОЛЛАГЕНА В КМ У БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ С ИТП

- Через 1 и 2 года терапии отмечалось отсутствие или незначительное количество ретикулина у **96 %** и **100 %** пациентов соответственно по результатам биопсии костного;
- Признаки миелофиброза или других клинически значимые аномалии КМ у пациентов, получавших элтромбопаг в течение ≥ 2 лет, **отсутствовали**;
- Ни у одного из пациентов, у которых был обнаружен ретикулин или коллаген, не было признаков или симптомов, указывающих на дисфункцию КМ в течение 2 лет приема препарата;
- Не было зарегистрировано НЯ, связанных с ФКМ;

ФКМ — фиброз костного мозга

1. Brynes RK и соавт. A 2-Year, Longitudinal, Prospective Study of the Effects of Eltrombopag on Bone Marrow in Patients With Chronic Immune Thrombocytopenia. Acta Haematol. 2016;137:66-72 ; 2. Brynes RK и соавт. EHA. 2015;Oral S500.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!