

# Современные подходы к терапии иммунной тромбоцитопении

Захаров Сергей Геннадьевич

к.м.н., ст. н. с.

Отделение клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО  
МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского

# Цели лечения больных ИТП

- Цель лечения должна быть **индивидуализирована**, учитывая статус больного и болезни

- Лечение должно **предупреждать** эпизоды тяжелых кровотечений

- Лечение должно поддерживать тромбоциты в крови на уровне **>20-30x10<sup>9</sup>/л**, т.к. вероятность кровотечений выше при более низких показателях

- Лечение должно быть минимально **ТОКСИЧНЫМ**

Лечение должно улучшать **качество** жизни

Международный консенсус по лечению больных первичной иммунной тромбоцитопении, 2019 г.

# Индивидуализация лечения больных ИТП

Руководство  
ASH



Международный  
консенсус

**“...основным правилом является то, что лечение должно быть адаптировано к отдельно взятому больному...”**

*Международный консенсус*

**“...рекомендации не должны подменять решение лечащего врача и предпочтения больного...”**

*Руководство ASH*

## ***ЛЕЧЕНИЕ ИТП. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.***

- ИТП – хроническое заболевание.
- Целью лечения при ИТП является улучшение состояния больного, а не нормализация количества тромбоцитов любым путем.
- Терапия направлена на остановку кровотечений и на обеспечение хорошего качества жизни больных.
- Количество тромбоцитов  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и более полностью обеспечивает гемостаз и позволяет проводить оперативные вмешательства и родоразрешение без риска развития кровотечений.

## ***ЛЕЧЕНИЕ ИТП. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.***

- Безопасной считается концентрация тромбоцитов выше  $50 \times 10^9/\text{л}$ , протекающая без спонтанного геморрагического синдрома. При появлении признаков кровоточивости при таком количестве тромбоцитов следует искать дополнительный фактор, провоцирующий такую ситуацию, или учитывать наличие сосудистой патологии у пациентов преклонного возраста.
- Критическим для развития опасных для жизни геморрагических проявлений является содержание тромбоцитов ниже  $10,0 \times 10^9/\text{л}$ . Пациенты с такой тромбоцитопенией нуждаются в безотлагательной терапии, независимо от степени клинических проявлений геморрагий.
- При количестве тромбоцитов в интервале от  $30 \times 10^9/\text{л}$  до  $50 \times 10^9/\text{л}$  лечение следует проводить только при наличии геморрагических проявлений.

# Основные этапы изучения патогенеза и терапии ИТП

Роль  
антитромбоци-  
тарных антител

Роль лигандов  
к cMPL

Нарушение продукции  
тромбоцитов

- Уровень ТПО
- Подавление роста мегакариоцитов А/Т
- Морфология КМ (апоптоз)



1916  
Спленэктомия

1950  
Стероиды

1981  
ВВИГ

1990  
Лапороскоп.  
спленэктомия

1995  
Rhu-ТПО

2001  
Ритуксимаб

2007  
аТПО-р

2008  
Лицензия  
аТПО-р

# Методы лечения взрослых больных ИТП





Преимущества	Недостатки
<b>Микофенолат мофетил</b>	
• Таблетки. Нет связи с приемом пищи	• Длительная токсичность (вторые опухоли)
• Хорошая переносимость	• Рост инфекций
• Низкая стоимость	• Противопоказание: беременность
• Восстановление иммунитета после отмены	• Отсроченный ответ (4-8 нед)
• ~50% ответов	
<b>Ритуксимаб</b>	
• Длительность ответа более 9 мес	• Нет ответа у 40% больных
• 20-30% длительных ответов (более 5 лет)	• Нет предикторов ответа и рецидива
• Длит-е ответы (70%) в первые 24 мес у Жен	• Гипогаммаглобулинемия у отдельных б-ых
	• Реактивация гепатита В
<b>Агонисты рецептора тромбопоэтина</b>	
• Нет иммуносупрессии	• Риск тромботических осложнений
• Возможность излечения (20-30%)	• Изменения в костном мозге
	• Флуктуация уровня тромбоцитов
<b>Спленэктомия</b>	
• Длительная ремиссия у 60%	• Риск септического шока
• Нет лечения в течение длительного времени	• Риск тромбозов
	• 40% неудач
	• Невозможность спрогнозировать ответ

# Изменения в терминологии: ответ на лечение

## Ответ на лечение

- Полным ответом на лечение считается число тромбоцитов, превышающее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ;
- Ответом на лечение считается число тромбоцитов в диапазоне  $50-100 \times 10^9/\text{л}$ ;
- Отсутствием ответа на лечение считается число тромбоцитов ниже  $30 \times 10^9/\text{л}$  при наличии геморрагического синдрома;

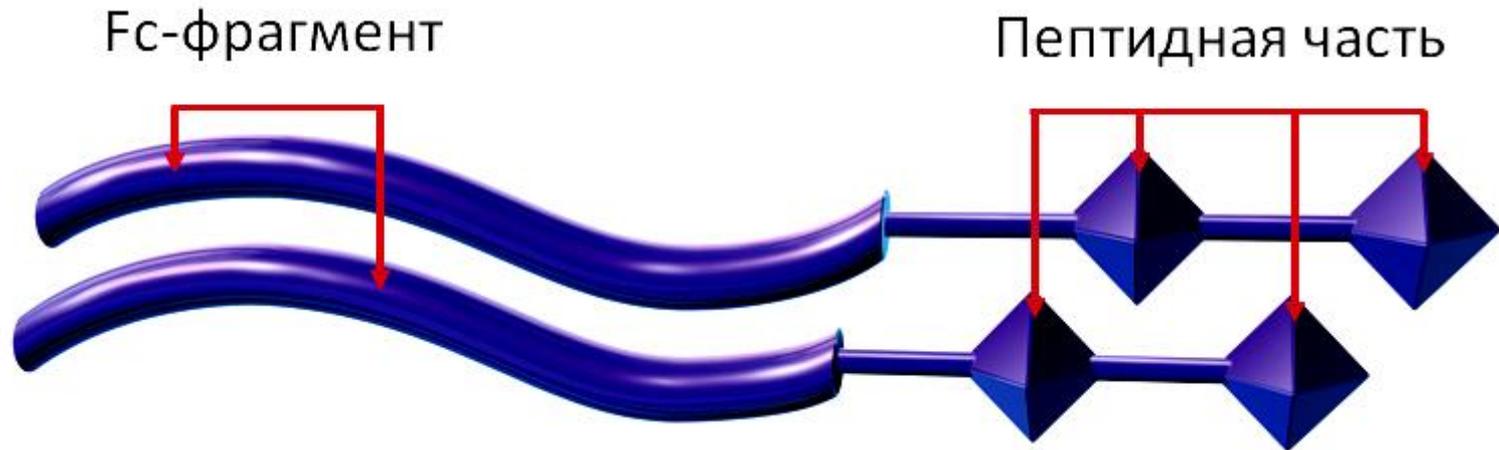
## Продолжительность ответа

Это период времени от достижения полного ответа или ответа на лечение до их потери.

Описание ответа на лечение должно отражать клинические значимые показатели, включая качество жизни.

# Ромиплостим в клинических исследованиях

# Ромипластим

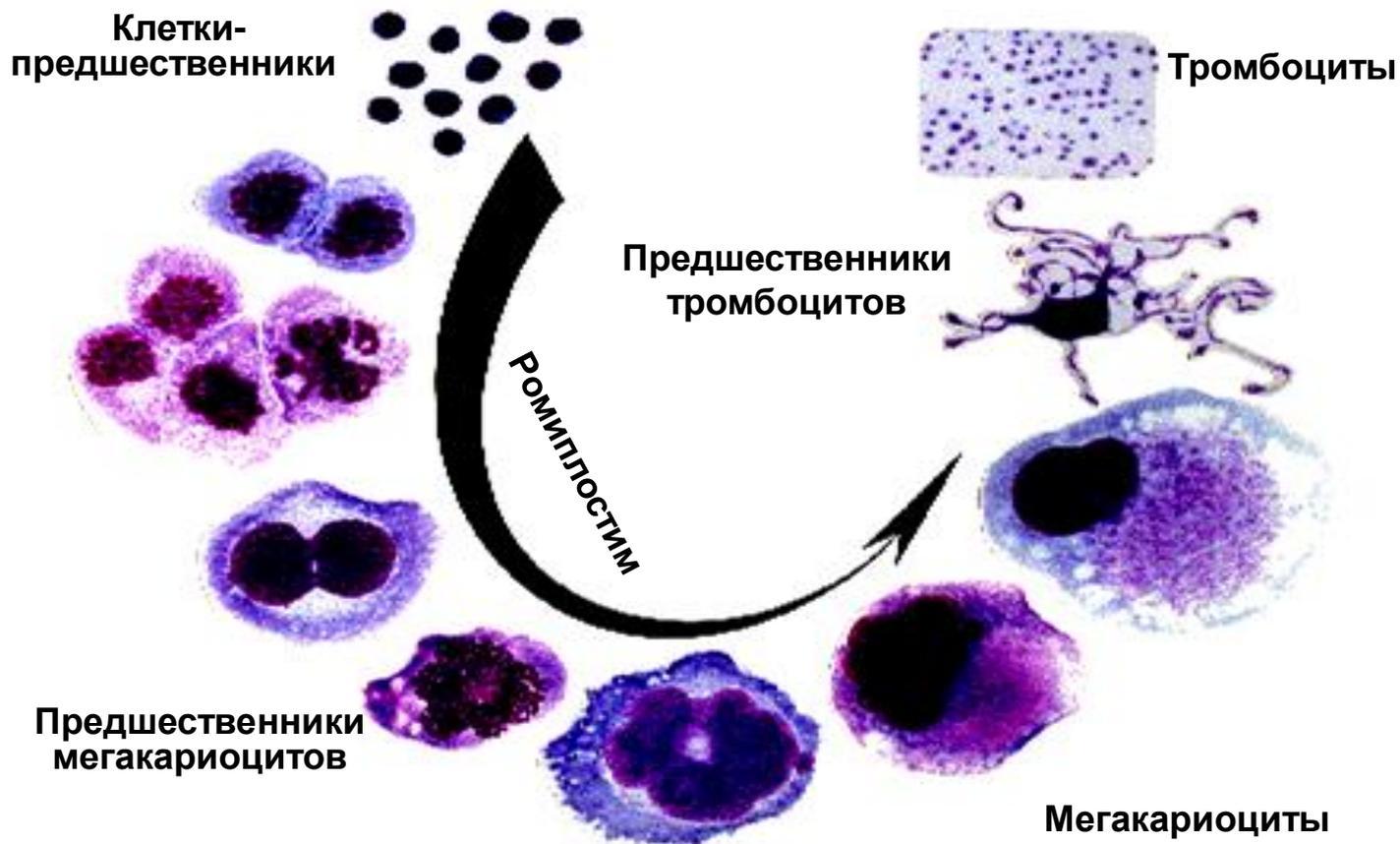


## Ромипластим – пептитело, состоящее из

- пептидной части, которая имеет 4 участка, способных связываться с рецептором тромбопоэтина (*обуславливает биологическую активность препарата*)

- Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина IgG1, который выступает в роли переносчика пептидной части молекулы (*увеличивает период полужизни препарата в крови*)

# Действие ромиплостима на мегакариопоэз аналогично эндогенному тромбопоэтину



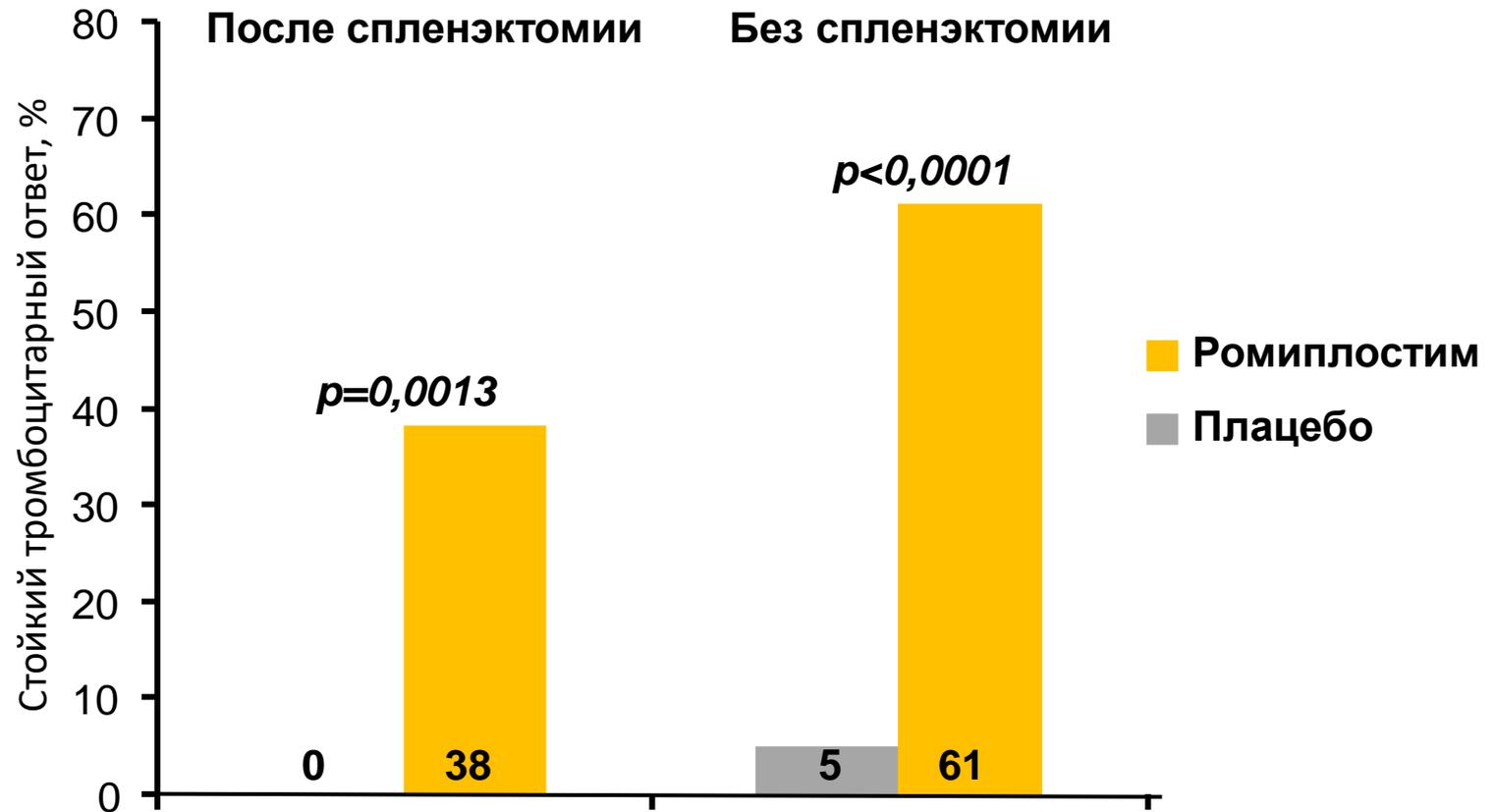
# Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности ромиплостима у больных ИТП

**NCT00102323:** рефрактерных к спленэктомии

**NCT00102336:** без спленэктомии в анамнезе

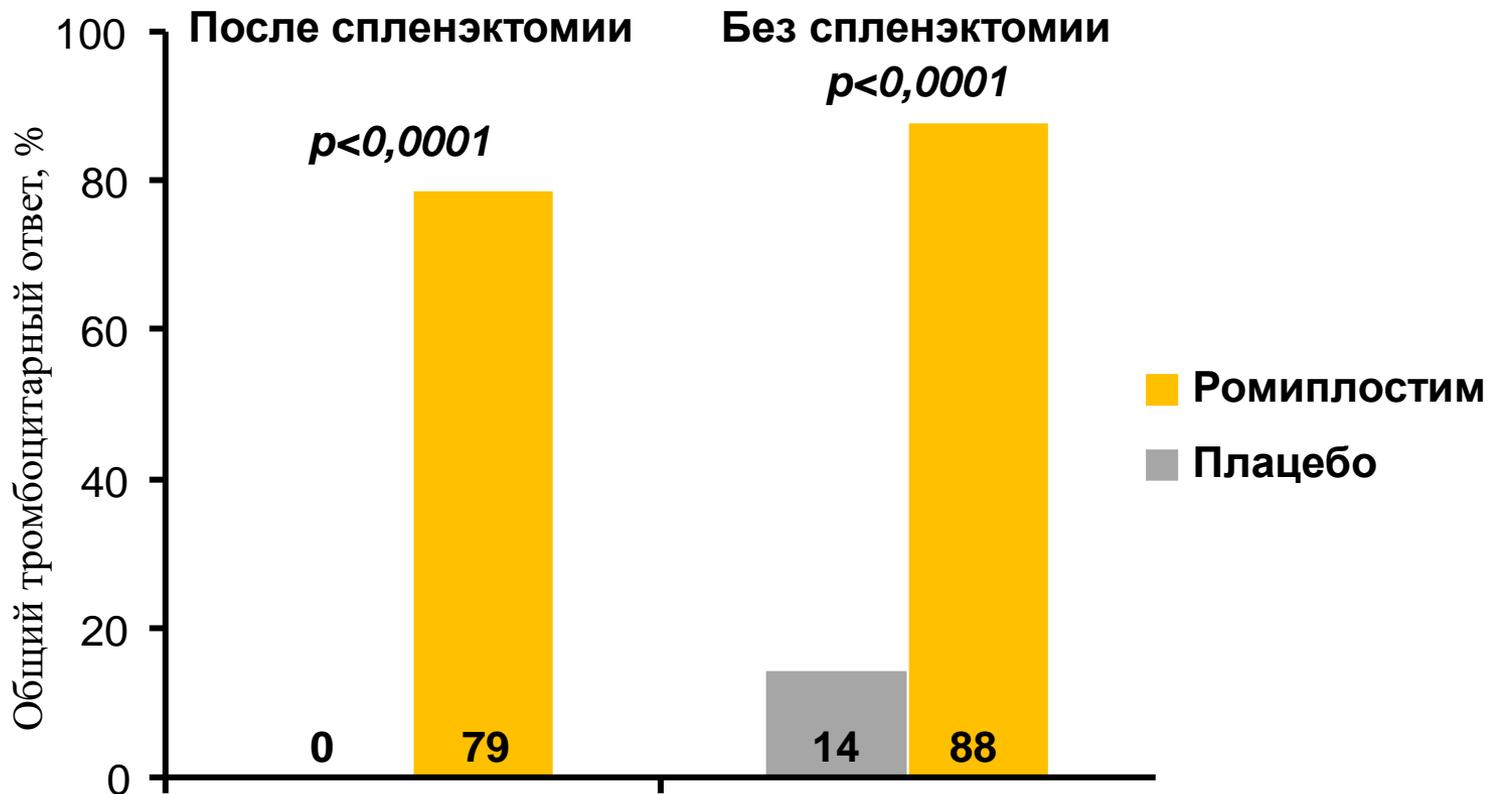


# Стойкий тромбоцитарный ответ



- Стойкий тромбоцитарный ответ – 6 последовательных нед с тромбоцитарным ответом в течение последних 8 нед терапии

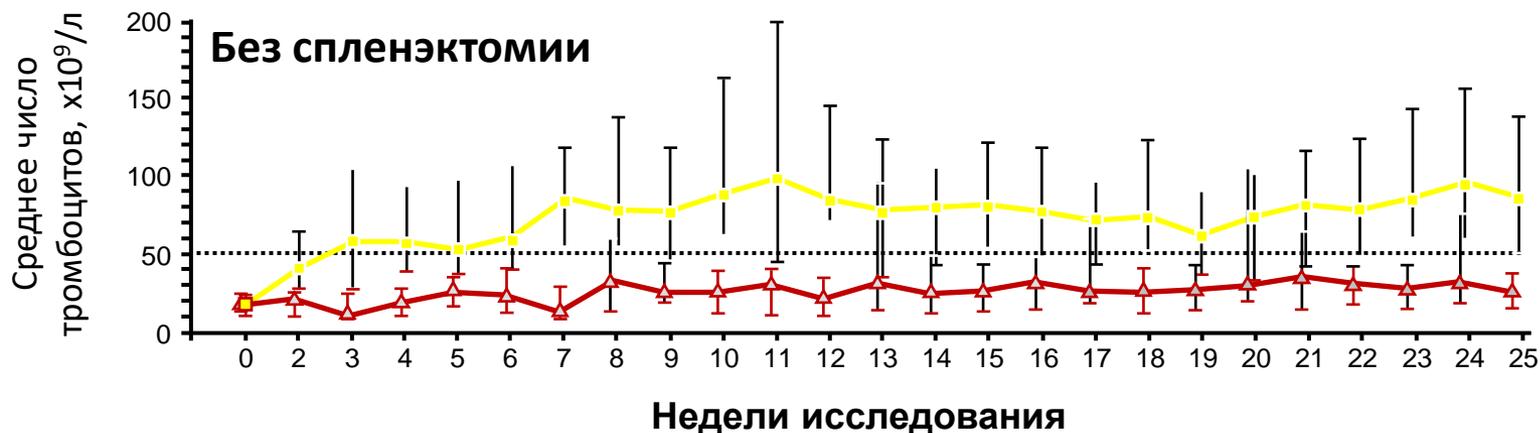
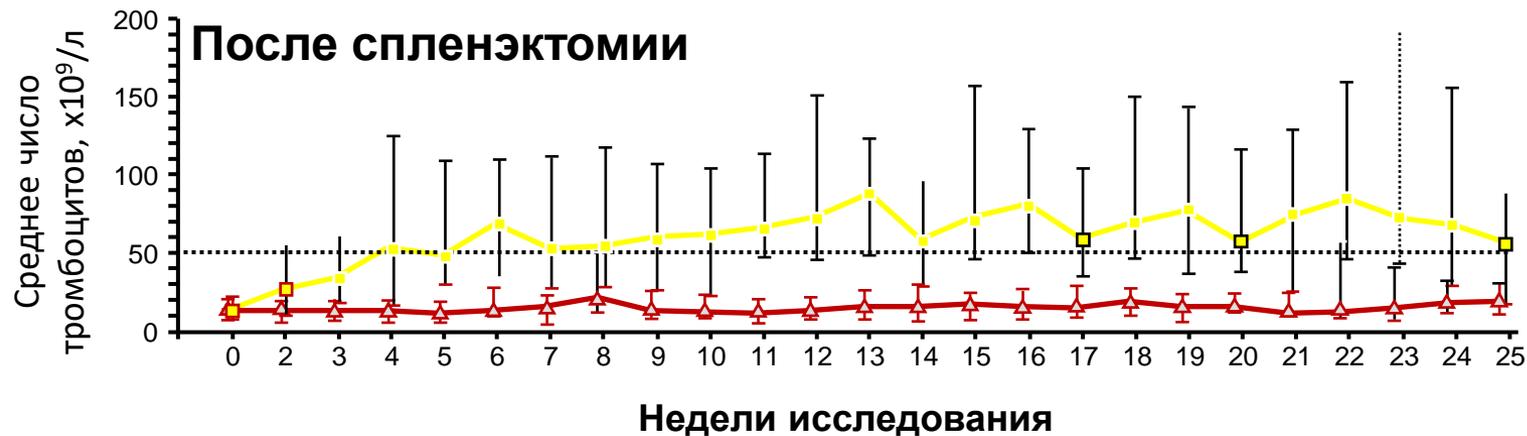
# Общий тромбоцитарный ответ



•Общий тромбоцитарный ответ – стойкий тромбоцитарный ответ или  $\geq 4$  нед с тромбоцитарным ответом в течение всего периода терапии

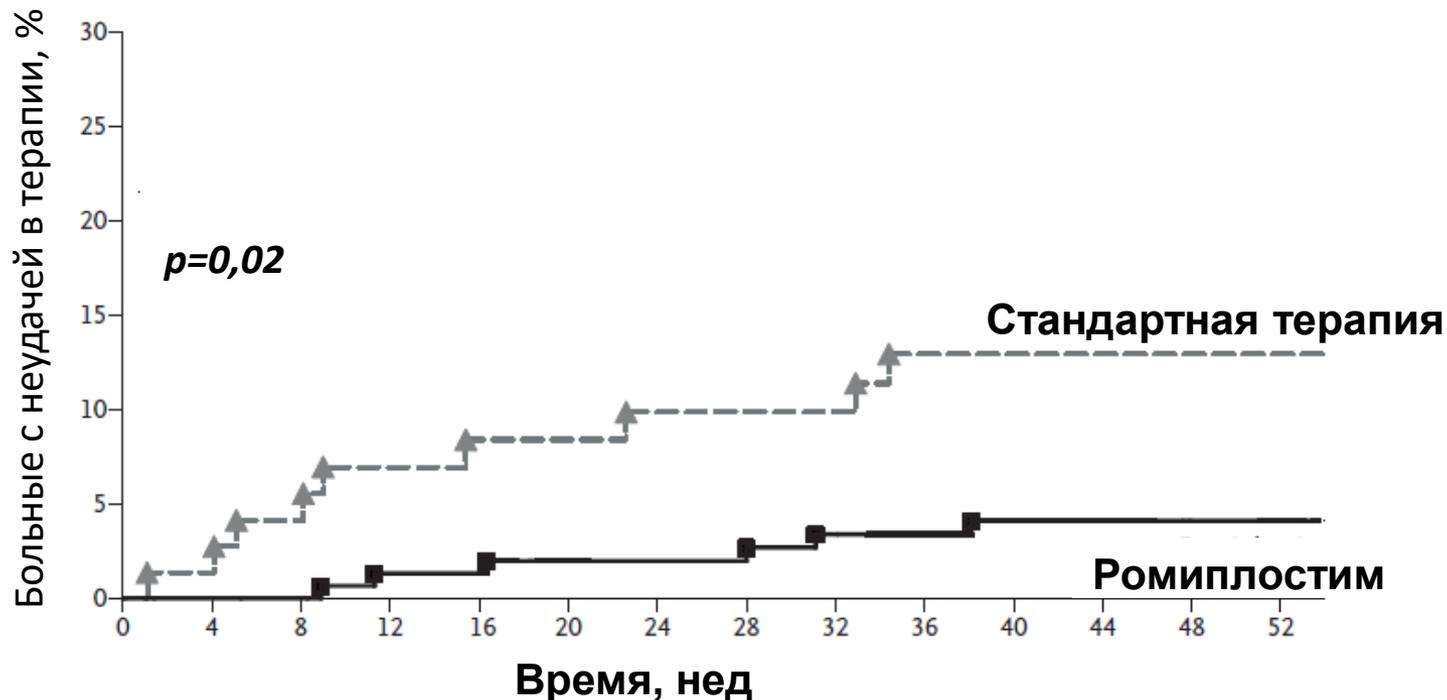
# Среднее число тромбоцитов на каждой неделе

■ Ромиплостим  
▲ Плацебо



# Частота неудач терапии

(проспективное исследование **NCT00415532**)



## Частота неудач в терапии

18/157 б-ых (11%) – при терапии ромиплостимом, стартовая доза – 2 мкг/кг

23/77 б-ых (30%) – при стандартной терапии

**$p < 0,001$**

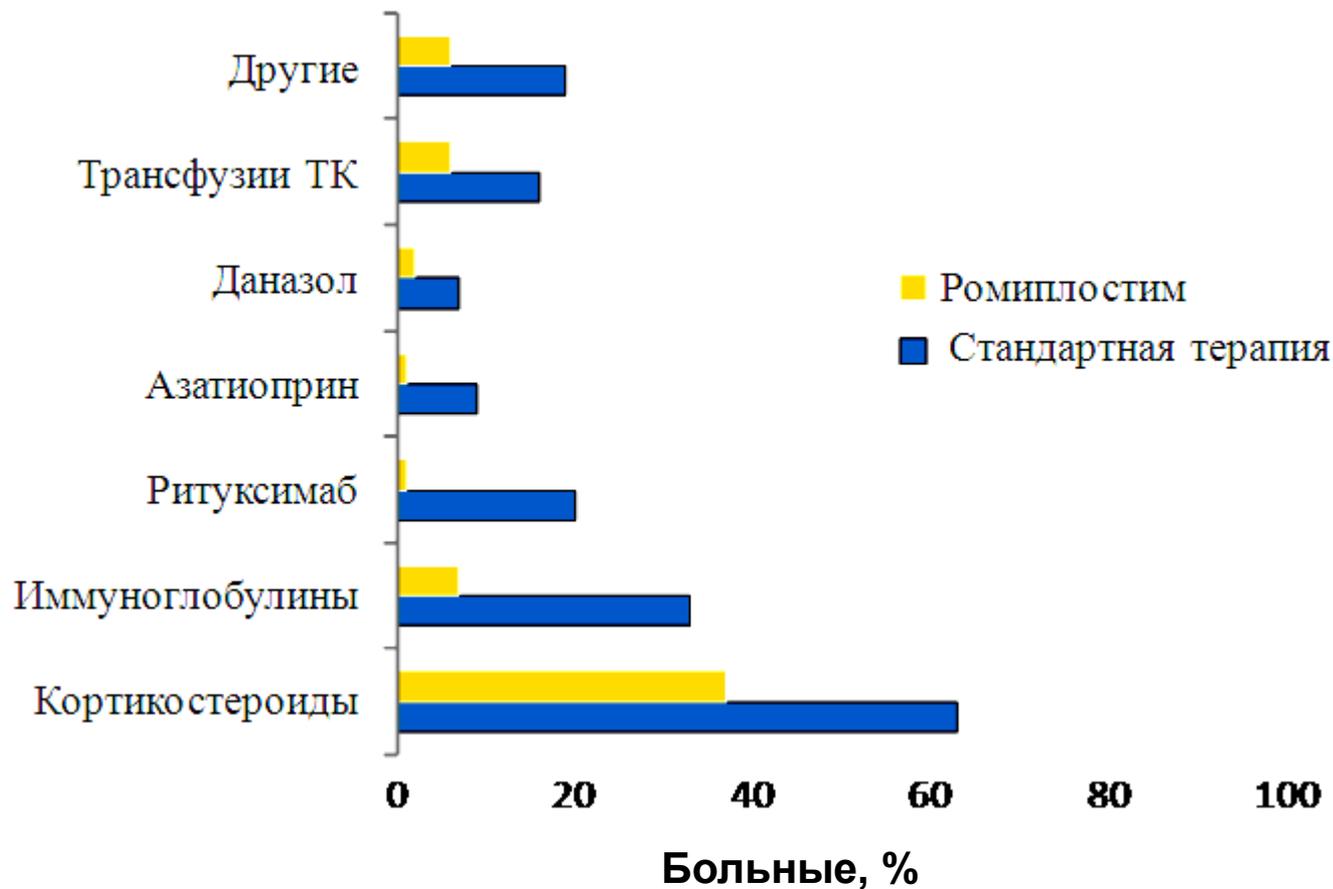
## Время до неудача в терапии

длиннее при терапии ромиплостимом, чем при стандартной терапии

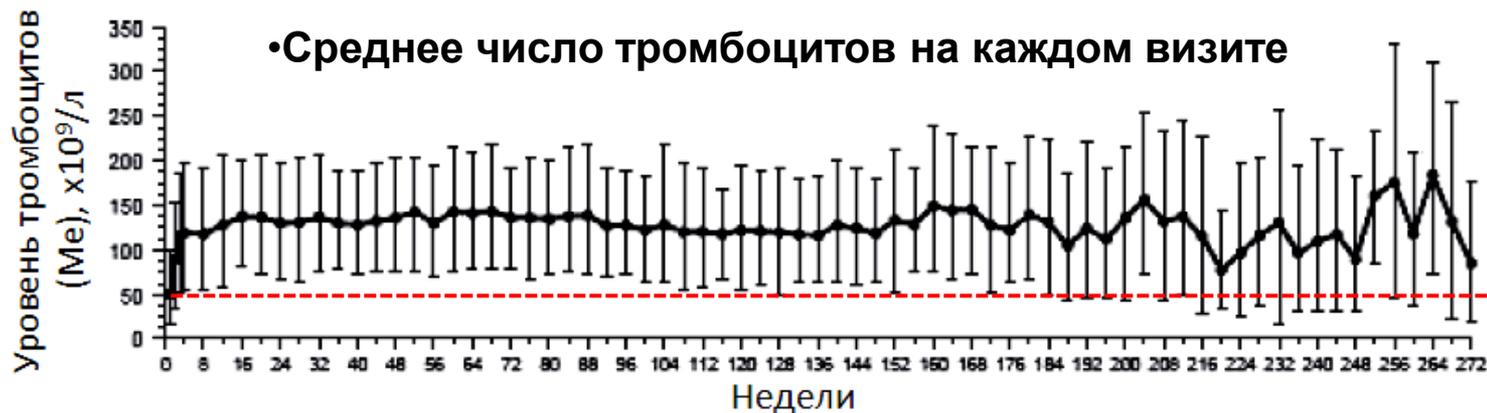
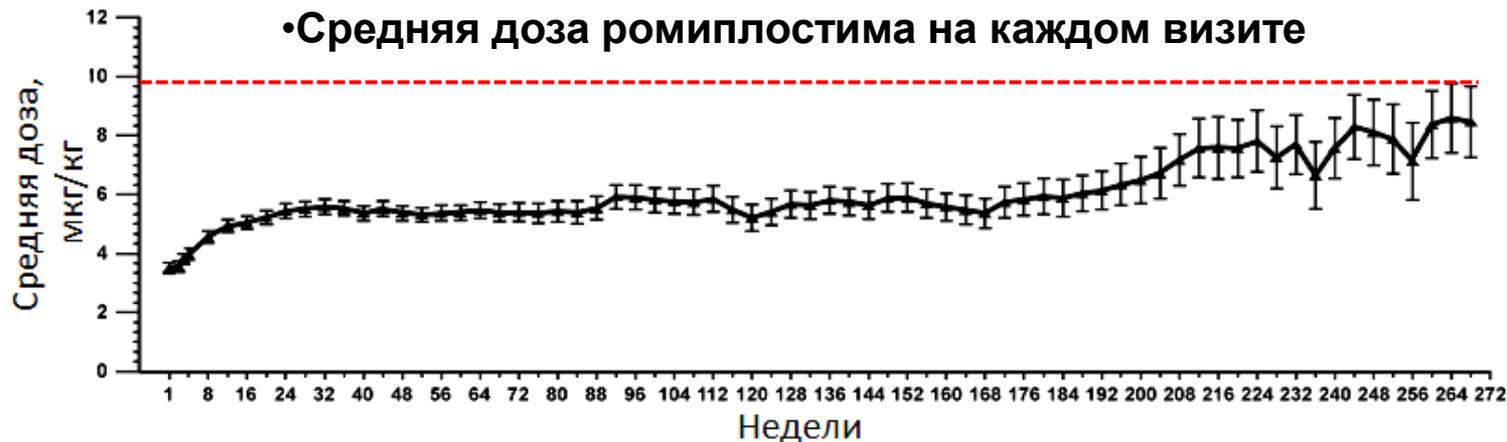
**$p = 0,02$**

# Потребность в дополнительном лечении ИТП

(проспективное исследование **NCT00415532**)



# Длительное лечение ромиплостимом (е/недельное введение до 5 лет)

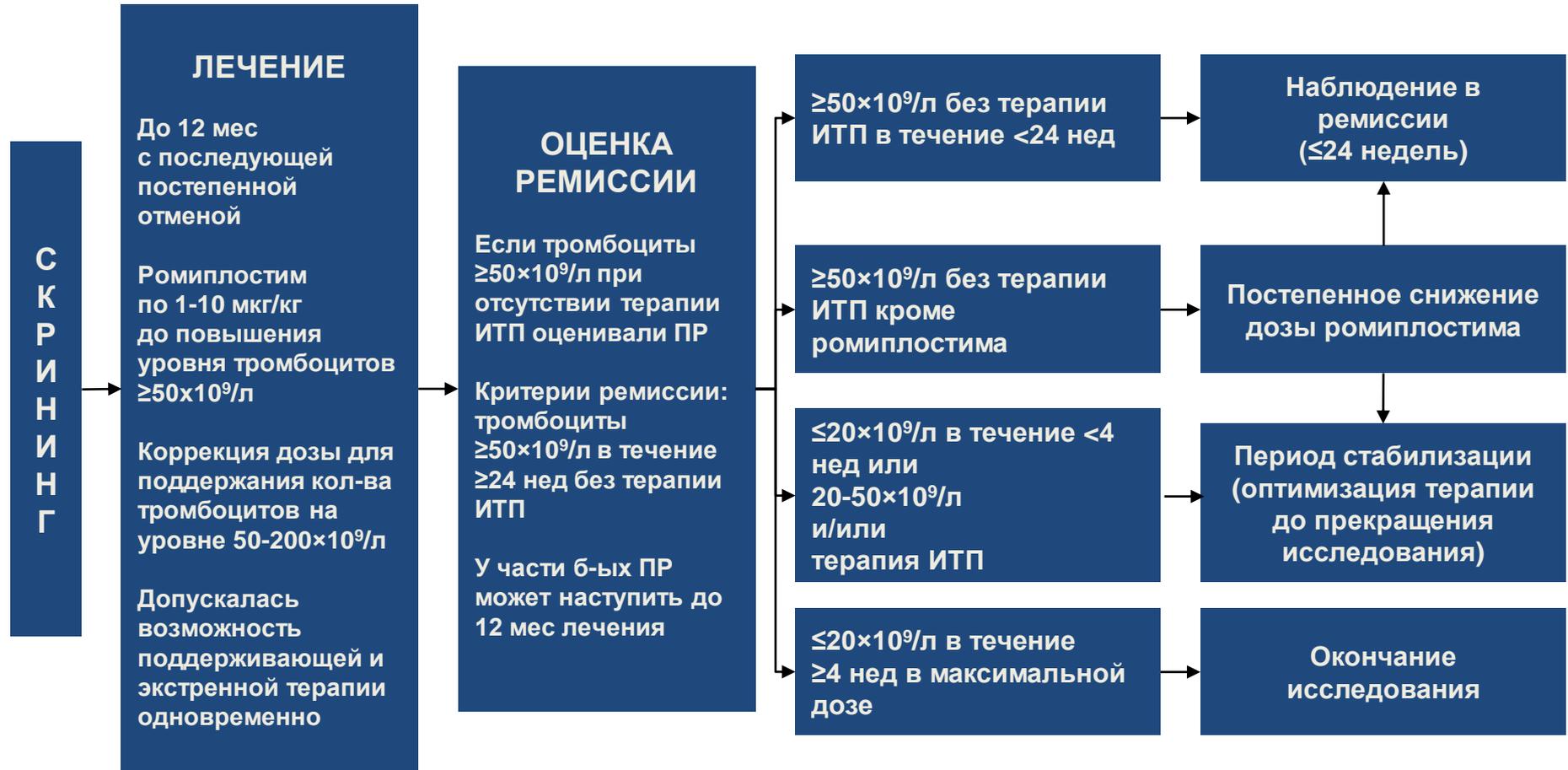


# Ромиплостим у больных ИТП 65 лет и старше

Осложнения	Ромиплостим	Плацебо/Станд
	404,0 б/год	37,9 б/год
Осложнения от лечения	9,4	31,6
<b>Ромиплостим эффективен и безопасен у пожилых больных ИТП</b>		
Ретикулин в КМ	1,1	0
Коллаген в КМ	0	0

Ромиплостим  
на ранних стадиях ИТП

# Дизайн исследования



# Результаты исследования

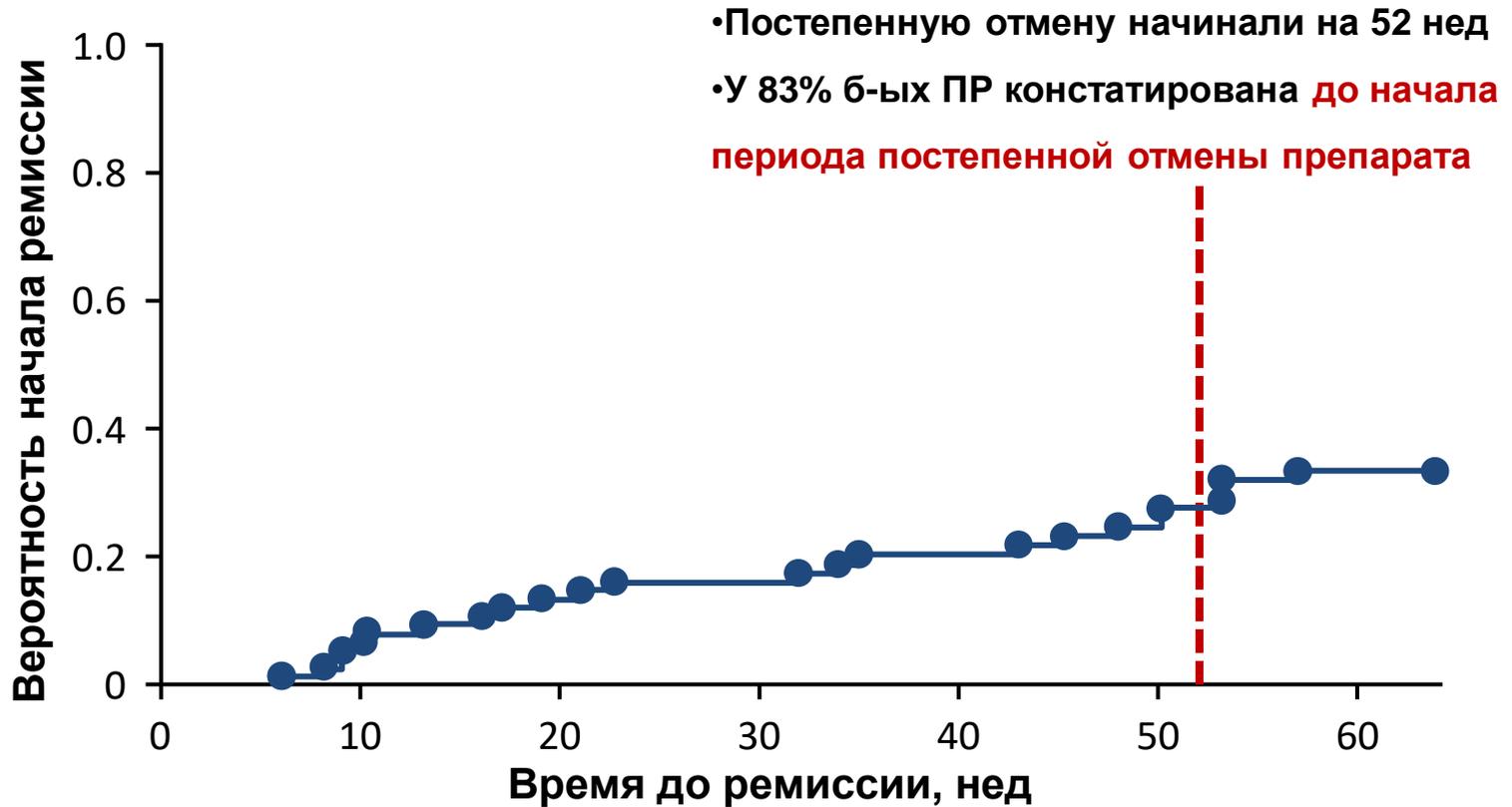
•Больные с тромбоцитарным ответом*	93%
•Больные с полной ремиссией#	32%
•Кумулятивное число мес (Ме), в течение которых достигнут ответ	11 мес
•Длительность периода (Ме) до тромбоцитарного ответа	2,1 нед
•Недельная доза (Ме)	2,6 мкг/кг
Больные с неудачей терапии, %	9%
- альтернативная терапия	5%
- спленэктомия	1%
- без ответа	1%
- смерть	1%

\***Тромбоцитарный ответ.** Ме уровня тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  в течение одного месяца терапии

#**Ремиссия ИТП.** Уровень тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  в течение 24 последовательных нед без терапии ромиплостимом или другими методами

**Достижение полной ремиссии** ассоциировано с более высоким уровнем тромбоцитов в первые 2 мес терапии, что может рассматриваться как позитивный

# Время до ремиссии ИТП

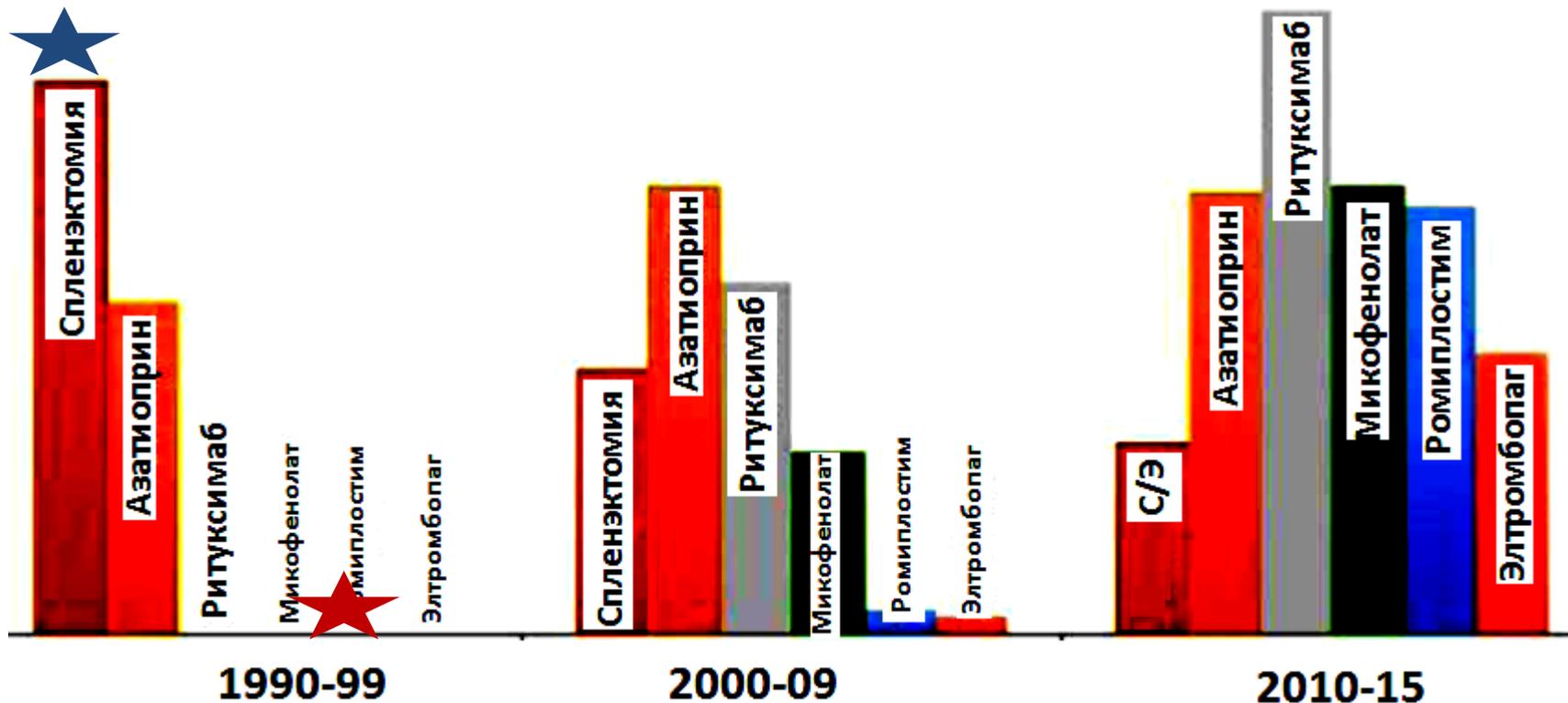


# Нежелательные явления

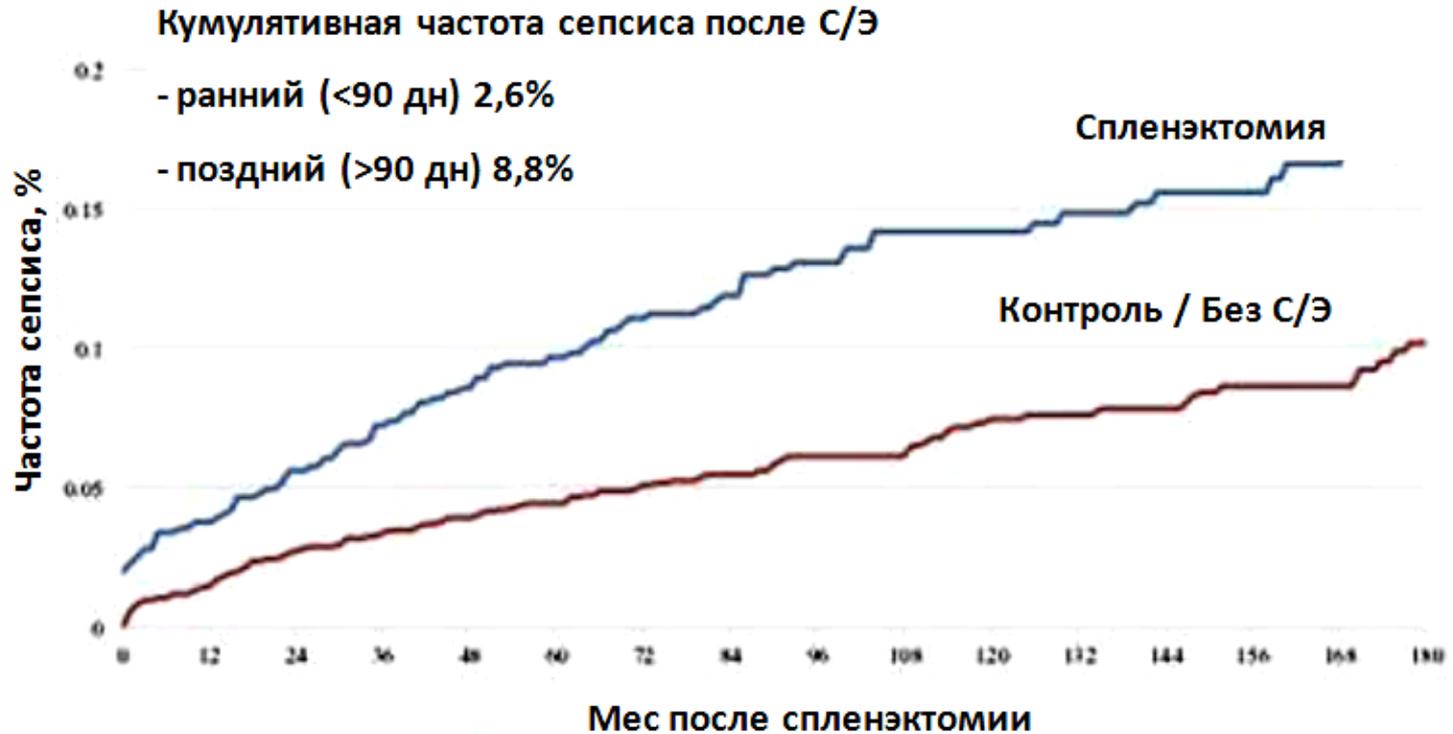
	%
•Нежелательные явления на фоне терапии	84
•Головная боль	16
•Артралгия	15
•Назофарингит	12
•Гематома	11
•Кашель	9
•Геморрагические эпизоды	31
- гематома	11
- петехии	9
- носовые кровотечения	8
•Серьезные нежелательные явления, связанные с терапией	4
- гастрит	1
- гипертрансаминаземия	1
- обратимый ишемический неврологический дефицит	1

# ИТП и спленэктомия

# Лечебные опции для больных ИТП за последние 25 лет



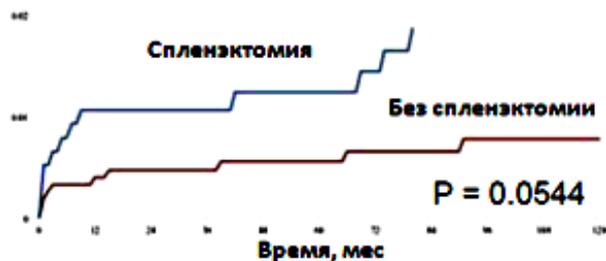
# Спленэктомия и сепсис у больных ИТП



**Риск развития сепсиса ассоциирован  
с возрастом и коморбидностью!**

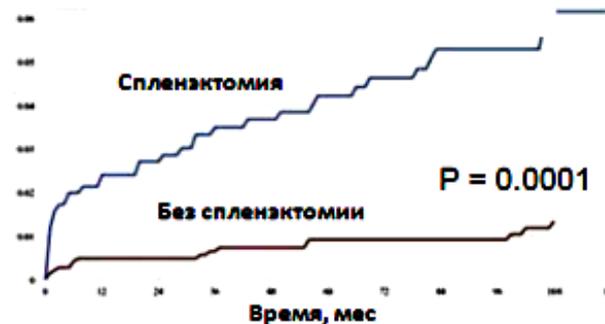
# Спленэктомия и тромбоемболические осложнения

Абдоминальные  
венозные тромбозы



Кумулятивная частота  
4,3% vs 1,7%

Венозные  
тромбозы



Кумулятивная частота  
1,6% vs 1,0%

## Возможные патофизиологические механизмы

- Активация эндотелия персистирующими поврежденными клетками
- Повреждение липидов
- Повышение вязкости крови

# Риск госпитализаций после спленэктомии

Показатель	2-5 лет	5-10 лет	>10 лет
	Relative Risk		
Острый миелоидный лейкоз	12,61	4,35	4,33
Хронический миелолейкоз	12,49	2,81	4,71
Все лейкозы	11,23	3,63	3,80
Неходжкинская лимфома	8,47	2,50	1,74
Лимфома Ходжкина	6,81	5,78	4,26
Множественная миелома	3,37	1,06	1,64
Хронический лимфолейкоз	3,06	1,93	3,20
ОНМК	0,75	1,01	1,13
Инфаркт миокарда	0,75	1,01	0,99

# Риск госпитализаций после спленэктомии

- После С/Э у лиц без указаний в анамнезе на онкозаболевания имеется высокий риск госпитализаций по причине  
инфекций  
тромбоэмболических осложнений  
и, возможно, опухолевых заболеваний
- Риск сохраняется **после 10 лет** наблюдения
- Необходима **вакцинация и профилактика** тромбоэмболических осложнений

# ИТП ОПЫТ МОНИКИ

# Информация о работе института за 2019 года

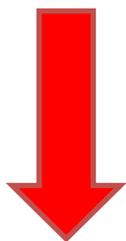
- В 2019 году число посещений к врачам консультативнодиагностического центра (далее - КДЦ) составило 284,7 тыс., удельный вес посещений жителей Московской области остается стабильно высоким – 90,0%.
- **Сотрудниками КДЦ принято более 219,2 тысяч пациентов.из них каждый пятый - сельский житель. Жители Москвы – 4,8% (2018 - 3,7%), других регионов России – 5,2% (2018 - 4,85%).**
- Наибольшим спросом среди пациентов, которые обращаются в КДЦ,пользуются: врачи: неврологи, гастроэнтерологи, офтальмологи,эндокринологи, травматологи-ортопеды, инфекционисты **и гематологи**
- В дневном стационаре КДЦ получили лечение 12 803 пациента.
- реанимационных - 39 (3,4%).



- В клиниках Института в 2019 году пролечено 36,2 тыс. больных (2018 – 33,5 тыс.), в том числе более 4,8 тысяч детей. Койка работала 296 дней в году, в т.ч. терапевтическая – 325 дней, хирургическая – 280 дней.
- Средняя длительность пребывания на койке сократилась и составила -8,9, дней, средняя длительность пребывания по терапевтическим отделениям– 8,6 дней, по хирургическим отделениям - 8,9 дней.
- Проведено свыше 23, 5 тыс. оперативных вмешательств (2018 - 22,9тыс.) в том числе у детей – 3 719 (2018 – 4 077) операций.
- Прооперировано более 17, 6 тыс. больных, (2018 - 16,0) тыс., в т.ч. 2479 детей, (2018 – 2 844).
- Выполнены плановые задания по специализированной медицинской помощи - 24 356, по высокотехнологичной медицинской помощи – 10 269, оказана медицинская помощь 34 625 пациентам на 6,8% больше, чем в 2018 году.
- Снижена общая летальность с 0,81 до 0,56

# Март 2021: данные регистра Московской области

**Диагноз ИТП  
взрослые**  
470 пациента



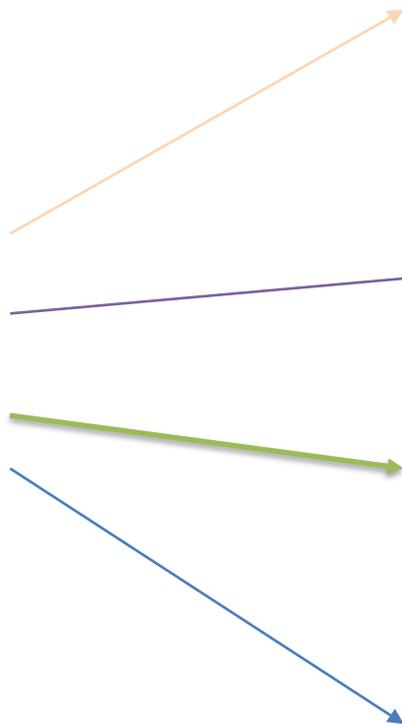
**Диагноз ИТП  
Дети**  
60 человек

**Без лечения**  
77 человек

**Терапия ГКС**  
151 человек

**Терапия  
Элтромбопагом**  
162 человека

**Терапия Ромиплостимом**  
80 человек



# **Заключение**

**ИТП – гетерогенная группа заболеваний**

**Ромиплостим – один из препаратов выбора второй линии терапии ИТП**

**Эффективность ромиплостима не зависит от статуса спленэктомии**

**Спленэктомия – вариант лечения б-ых ИТП при неэффективности других методов**

# Спасибо за внимание

Всегда к Вашим услугам!

Захаров Сергей Геннадьевич

+7-916-07-666-99

[hematologymoniki@mail.ru](mailto:hematologymoniki@mail.ru)