

Обзор обновленного консенсусного отчета по лечению пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП)

# **Обзор обновленного консенсусного отчета по лечению пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП)**

Последние годы ознаменовались многочисленными разработками и изменениями в схемах терапии с диагнозом иммунная тромбоцитопения (ИТП). Данный обзор представляет собой важные обновления Международного консенсусного отчета, опубликованного в 2010 году<sup>1</sup>.

## **Методы**

Было выполнено критическое ревью с целью идентификации всех значимых статей, опубликованных в период с 2009 по 2018 год. Группа экспертов провела поиск и градацию найденных исследований и сформулировала свежий вариант консенсусных рекомендаций, основанный на новых данных<sup>2</sup>.

Последняя версия этого документа содержит рекомендации по диагностике и лечению ИТП у взрослых и детей, а также во время беременности. В рабочую группу входили 3 детских гематолога, 18 взрослых гематологов и 2 специалиста с опытом ведения беременности при гематологических нарушениях.

Поскольку в обсуждениях принимал участие эксперт из службы помощи пациентам, представляющий их мнения, он оказал помощь в подготовке раздела, который посвящен качеству жизни при ИТП. Дополнительно был включен представитель пациентов.

Поиск новых статей проводился с применением следующих запросов:

- клиническое исследование;
- клиническое исследование III фазы;
- клиническое исследование IV фазы;
- сравнительное исследование;
- контролируемое клиническое исследование;
- многоцентровое исследование;
- наблюдательное исследование;
- прагматическое клиническое исследование;
- рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Все специалисты рабочей группы участвовали в поиске и отборе публикаций,

определяя уровень доказательности данных. Были выделены следующие классы рекомендаций:

- **Класс А**, требующий наличия результатов одного или нескольких рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в дополнение к другим публикациям приемлемого общего качества и согласованности в отношении специфичности (уровни доказательности Ia, Ib);
- **Класс В**, требующий наличия результатов клинических исследований с надлежащим дизайном и не требующий результатов рандомизированных клинических исследований по предмету рекомендации (уровни доказательности IIa, IIb, III);
- **Класс С**, требующий наличия данных отчетов или официальных позиций экспертных комиссий и (или) клинического опыта признанных авторитетов.

**Уровни доказательности данных**

| Уровень доказательности | Определение                                                                                                                                                                |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ia                      | Результаты мета-анализа РКИ                                                                                                                                                |
| Ib                      | Данные одного или нескольких РКИ                                                                                                                                           |
| IIa                     | Данные одного или нескольких контролируемых нерандомизированных исследований с надлежащим дизайном                                                                         |
| IIb                     | Данные одного или нескольких квазиэкспериментальных исследований другого типа с надлежащим дизайном*                                                                       |
| III                     | Данные неэкспериментальных описательных исследований с надлежащим дизайном, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования серии случаев |
| IV                      | Данные из отчетов или официальных позиций экспертных комиссий и (или) клинический опыт признанных авторитетов                                                              |

\* Ситуации, в которых результат применения изобретения не поддается контролю исследователей, но может быть оценен.

**Уровень доказательности**

| Класс рекомендации | Определение                                                                                                                                                                                                         | Уровень доказательности              |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| A                  | Наличие результатов одного или нескольких РКИ в дополнение к публикациям приемлемого общего качества и согласованность в отношении специфичности рекомендации                                                       | Уровни доказательности Ia, Ib        |
| B                  | Наличие результатов клинических исследований с надлежащим дизайном, но не результатов рандомизированных клинических исследований по предмету рекомендации                                                           | Уровни доказательности IIa, IIb, III |
| C                  | Наличие данных отчетов или официальных позиций экспертных комиссий и (или) клинического опыта признанных авторитетов. Данные напрямую применимых клинических исследований надлежащего качества должны отсутствовать | Уровень доказательности IV           |

Поскольку новые методы лечения ИТП разрабатываются все быстрее, руководящей группой консенсусного отчета было принято решение оценивать потребность в обновлении ежегодно.

## Тактика диагностического обследования пациентов с подозрением на ИТП

В обновлениях рекомендаций по диагностике первичной [ИТП у детей](#) и взрослых говорится, что первичный диагноз должен основываться на данных полного анамнеза, результатов физикального обследования, общего анализа крови и экспертной оценки мазка периферической крови (рекомендация класса C).

- Согласно данным, если имеется изолированная тромбоцитопения, и отсутствуют отклонения результатов физикального обследования или исследования мазка крови, то исследование костного мозга не требуется (рекомендация класса B), независимо от того, рекомендуется лечение или нет.
- 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.

**«Золотой стандарт» диагностики отсутствует.** Ответ на специальную терапию ИТП (например, ВВИГ, в/в анти-D-Ig (анти-D) и стероиды) подтверждает диагноз, но не исключает вторичную ИТП, так как многие вторичные ИТП отвечают на ВВИГ.

Но также необходимо помнить, что пациентам с ИТП кортикостероидная терапия (например, при сахарном диабете) противопоказана или должна проводиться с осторожностью.

## Анамнез пациента

При физикальном осмотре необходимо помнить, что результаты должны быть в норме, кроме признаков кровотечения, а умеренная или массивная спленомегалия может указывать на другую причину тромбоцитопении.

Если необходимо исследование костного мозга, то оно должно включать в себя оценки методами, которые помогают отличить ИТП от лимфопролиферативных расстройств, [миелодиспластического синдрома](#) и первичных заболеваний костного мозга<sup>3</sup>:

- аспирация;
- биопсия;
- проточная цитометрия;
- цитогенетический анализ.

Image

У пожилых пациентов и пациентов без ответа на кортикостероиды или ВВИГ следует применять методы секвенирования следующего поколения (ССП) для оценки генов, связанных со злокачественным клоном.

Примерно у трети пациентов с ИТП наблюдается повышенное содержание ретикулина в костном мозге. Однако это отклонение не связано с тяжестью заболевания, клиническими проявлениями или сопутствующими заболеваниями.

Image

Прямой антиглобулиновый тест (ПАГТ) (прямая проба Кумбса) положителен примерно у 20 % пациентов с ИТП<sup>4</sup>.

Image

Определение антител к тромбоцитам: тест на гликопротеин-специфические антитела. Исследования на тромбоцитарные IgG нецелесообразны, так как они повышены при иммунной и неиммунной тромбоцитопении (уровень доказательности IV).

## ИТП у взрослых

Спленэктомия теперь рекомендуется только после неэффективности лекарственной терапии и с учетом возраста и сопутствующих заболеваний пациента. Выделяют следующие категории лечения:

- начальная терапия;
- последующая терапия;
- терапия пациентов с неуспешным предшествующим лечение.

**Факторы, влияющие на выбор лечения при ИТП у взрослых:**

- интенсивность кровотечения;
- возраст;
- наличие сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к кровотечению;
- осложнения специфической терапии;
- активность и образ жизни;
- усталость;
- переносимость побочных эффектов;
- потребность во вмешательствах с риском кровотечений;
- доступность лечения;
- ожидания пациента;
- беспокойство и тревожность пациента;
- потребность пациента в приеме других лекарств, которые связаны с риском кровотечения.

Кортикостероиды остаются стандартом для начала терапии пациентов с впервые выявленной ИТП и должны применяться ограниченный период времени.

Image

Несмотря на предположение консенсусной группы о том, что у некоторых пациентов тромбоцитарный ответ поддерживался при применении преднизона или преднизолона в суточной дозе  $\leq 5$  мг, побочные эффекты кортикостероидов перевешивают их пользу в долгосрочном плане<sup>1</sup>.

**Консенсусные рекомендации по целевому содержанию  
тромбоцитов для хирургического лечения или лекарственной  
терапии у взрослых людей**

| Тип хирургического вмешательства                            | Целевое содержание тромбоцитов,<br>×10 <sup>9</sup> /л |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Санация ротовой полости (удаление налета, глубокая очистка) | От $\geq 20$ до 30                                     |
| Простая экстракция                                          | $\geq 30$                                              |
| Сложная экстракция                                          | $\geq 50$                                              |
| Местная анестезия в стоматологии                            | $\geq 30$                                              |
| Малое хирургическое вмешательство*                          | $\geq 50$                                              |

| Тип хирургического вмешательства                                                                                                                       | Целевое содержание тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Большое хирургическое вмешательство                                                                                                                    | $\geq 80$                                                  |
| Большое нейрохирургическое вмешательство                                                                                                               | $\geq 100$                                                 |
| Спленэктомия                                                                                                                                           | См. «Последующая терапия: хирургическое лечение»           |
| Акушерство и гинекология                                                                                                                               | См. «Тромбоцитопения, развивающаяся во время беременности» |
| Монотерапия антитромбоцитарным препаратом или антикоагулянтом (то есть, 1 антитромбоцитарный препарат, варфарин или TOA)                               | От $\geq 30$ до 50                                         |
| Двойная антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия (то есть, 2 антитромбоцитарных препарата или 1 антитромбоцитарный препарат и варфарин или TOA) | От $\geq 50$ до 70                                         |

Уровень доказательности IV. [Взрослых пациентов с ИТП](#) относят к группе с «обычным» риском кровотечения во время хирургического вмешательства. Таргетное содержание тромбоцитов зависит от клинической ситуации, срочности вмешательства и потребности в нем. **ТОА** — таргетные оральные антикоагулянты.\* Риск кровотечения не характерен для операций по удалению катаракты лазерным методом.

## Неотложная терапия

Image

### Определение угрожающего жизни кровотечения

Неотложное лечение требуется пациентам с признаками тяжелого кровотечения, особенно с содержанием тромбоцитов  $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ <sup>50</sup>.

Определение тяжести кровотечения является по большей части субъективной оценкой клинициста, однако в качестве общего руководства может применяться стандартный инструмент оценки кровотечений. Например, Khellaf и соавт. использовали очень простую шкалу, основанную на субъективной оценке начальных внешних признаков кровотечения с целью выбора лечения (только кортикостероиды или кортикостероиды и ВВИГ)<sup>5</sup>.

Международная рабочая группа (IWG) предложила использовать более сложный стандартный инструмент оценки кровотечений из 3 компонентов (кожа, видимые слизистые, орган), каждый из которых оценивается по самому тяжелому признаку<sup>6</sup>.

## **Варианты последующей терапии для взрослых пациентов со стойкой и хронической ИТП**

Если у небольшого количества пациентов ремиссия поддерживается на фоне приема низких суточных доз стероидов ( $\leq 2,5 - 5$  мг преднизона) на протяжении длительного периода без значимых побочных эффектов, большинству других пациентов последующая терапия показана.

Вероятно, наиболее постоянной и распространенной ошибкой в ведении пациентов с ИТП является чрезмерное употребление стероидов и зависимость от них. В исследованиях, проведенных на сегодняшний день, не было установлено верной последовательности вариантов последующей терапии. В связи с этим рабочая группа представила следующие консенсусные рекомендации.

- Спленэктомию следует по возможности проводить не ранее чем через год после начала лекарственной терапии в ожидании ремиссии<sup>7,8</sup>.
- Выбор последующей терапии врачами должен быть основан на характеристиках пациента (анамнез кровотечений, сопутствующие заболевания и приверженность к терапии), предпочтениях пациента и доступности лекарственных препаратов.
- Согласно данному консенсусу, ремиссию устанавливают при содержании тромбоцитов  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$  в отсутствии специфической терапии ИТП.

## **Последующая терапия: медикаментозное лечение**

### **Определение угрожающего жизни кровотечения**

При применении аТПО-р (элтромбопаг, аватромбопаг, ромиплостим) регистрируют высокий ответ ( $>60\%$ ) у пациентов, которым проводилась и не проводилась спленэктомия (рекомендация класса А, уровень доказательности Ib). Ответ на длительную терапию аТПО-р сохраняется в течение 6 – 8 лет<sup>9</sup> и часто является основанием для снижения дозы или отмены другой терапии, проводимой по поводу ИТП. Отмена лечения ведет к возврату тромбоцитопении в большинстве случаев, но некоторые пациенты (10 – 30%) достигают длительного ответа после снижения дозы и отмены аТПО-р.

В одном исследовании на фоне применения элтромбопага был зарегистрирован полный ответ у 201 из 260 пациентов (уровень доказательности III)<sup>10</sup>. 80 из них прекратили лечение, а у 26 из 49 подлежащих оценке пациентов (53 %) ответ поддерживался на протяжении 6 и более месяцев. Пациенты имели средний период времени с момента постановки диагноза ИТП 46,5 месяца (медиана), ранее прошли 4 варианта терапии (медиана), а 42 % перенесли спленэктомию<sup>10</sup>.

## Последующая терапия: хирургическое лечение

Пациентов необходимо проинформировать об отдаленных рисках спленэктомии (повышенная частота тромбозов, инфекций и злокачественных новообразований) и мерах, направленных на сведение этих осложнений к минимуму (рекомендация класса C).

### Осложнения

После спленэктомии повышен риск тромбоэмболий и инфекций (например, пневмонии, менингита и септицемии)<sup>11-13</sup>. Эти явления варьируют по тяжести от легко устранимых до угрожающих жизни; они могут развиваться в течение нескольких дней после операции и после более продолжительного периода наблюдения. Установлено, что пациенты 60 лет и старше имеют значимо более высокую частоту осложнений<sup>14</sup>.

## Обновления в лечении взрослых пациентов с неуспешностью разных вариантов терапии

### Смена аТПО-р

Новые данные показали, что переход с одного аТПО-р на другой, а также последовательная терапия благоприятно влияют на ответ и переносимость терапии (уровни доказательности IIb, III)<sup>15-17</sup>. Смена терапии эффективна у 50—80 % пациентов, ведет к устранению колебания содержания тромбоцитов у 54 % пациентов и разрешению НЯ у всех пациентов (уровень доказательности IIb)<sup>15</sup>.

В другом исследовании было показано, что переход с ромиплостима на элтромбопаг приводил к ответу у всех пациентов, однако после перехода с элтромбопага на ромиплостим ответ наблюдался у 66 % пациентов, если смена терапии предпринималась вследствие неэффективности первого варианта терапии.

Image

Если смена терапии была связана с побочными эффектами или личными предпочтениями, то ответ наблюдался у всех пациентов (уровень доказательности III)<sup>17</sup>.

## Качество жизни взрослых пациентов с ИТП

Пациенты с ответом на лечение имеют более высокое качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), а пациенты с ответом на аТПО-р достигают более высокого улучшения, по сравнению с пациентами с ответом на другие варианты терапии (уровни доказательности Ib, III).

### Список литературы

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207.
3. Mittal S, Blaylock MG, Culligan DJ, Barker RN, Vickers MA. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008;93(1):151-152.
4. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J; ITP Study Group. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol*. 2004;76(3):205-213.
5. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a

bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*. 2005;90(6):829-832.

6. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013;121(14):2596-2606.
7. Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol*. 2016;172(2):262-273.
8. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica*. 2006;91(8):1041-1045.
9. 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(23):2527-2536.
10. Gonzalez-Lopez TJ, Pascual C, Alvarez-Roman MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2015;90(3):E40-E43.
11. 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.
12. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-1506.
13. Thai LH, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(48):e5098.
14. Park YH, Yi HG, Kim CS, et al; Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. *Acta Haematol*. 2016;135(3):162-171.
15. Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013;98(6):881-887.
16. Kristinsson et al. *Haematologica*. 2014; 99(2):392-8; Boyle et al. *Blood*. 2013;121(23):4782-4790
17. Kuter DJ, Macahilig C, Grotzinger KM, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. *Int J Hematol*. 2015;101(3):255-263.
18. Lakhwani S, Perera M, Fernandez-Fuertes F, et al. Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres. *Eur J Haematol*. 2017;99(4):372-377.

11213619/REV/WEB/07.24/0

---

## Тегі

- Гематология

---

## Source URL:

<https://pro.novartis.ru/therapeutical-areas/hematology/obzor-obnovlennogo-konsensusnogo>

*-otcheta-po-lecheniyu-itp*