



ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ России

Новое в клинических рекомендациях взрослых пациентов с ИТП

д.м.н. Меликян Анаит Леоновна

*Заведующая НКО стандартизации методов лечения
гематологических заболеваний*

13.10..2024

Москва

Ключевые события в диагностике и лечении ИТП



R.G. Werlhof
описал
заболевание



G. Bizzozero: открытие
тромбоцитов
и их гемостатической
функции



P. Kaznelson:
тромбоциты разрушаются в
селезенке.
Начало эры спленэктомии

Тромбопоэтин
выделен и клонирован

1735

1826

1882

1883

1916

1951

1994

1996

2001



J.J. Lister
Усовершенствовал
ахроматический
микроскоп

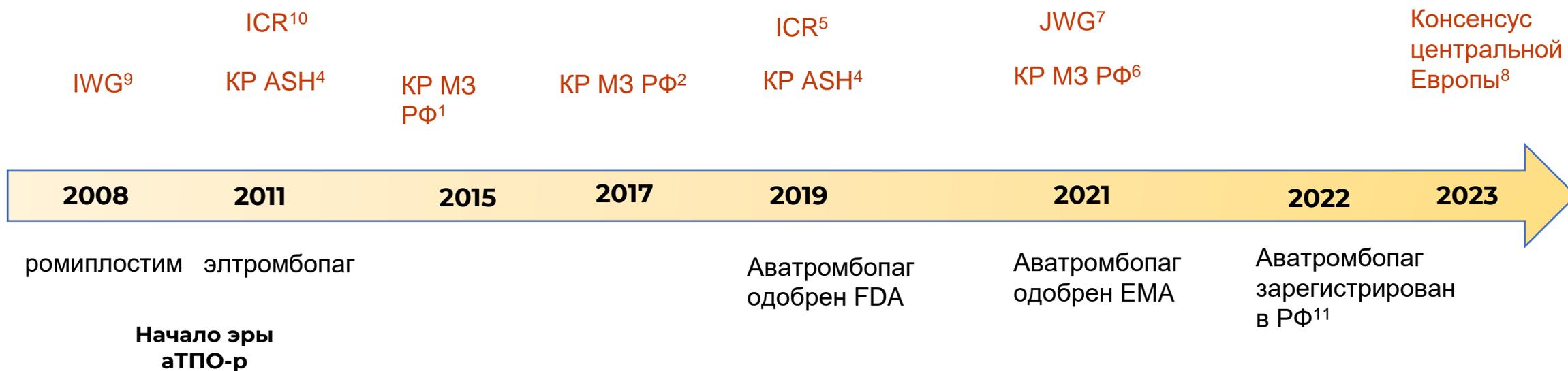
F. Brohm: установил,
что тромбоцитопения
является причиной
пурпуры



W.J. Harrington and R.S. Evans:
ИТП является иммуноопосредованным
заболеванием.
Начало эры иммуносупрессии

КР ASH ритуксимаб

Ключевые события в диагностике и лечении ИТП



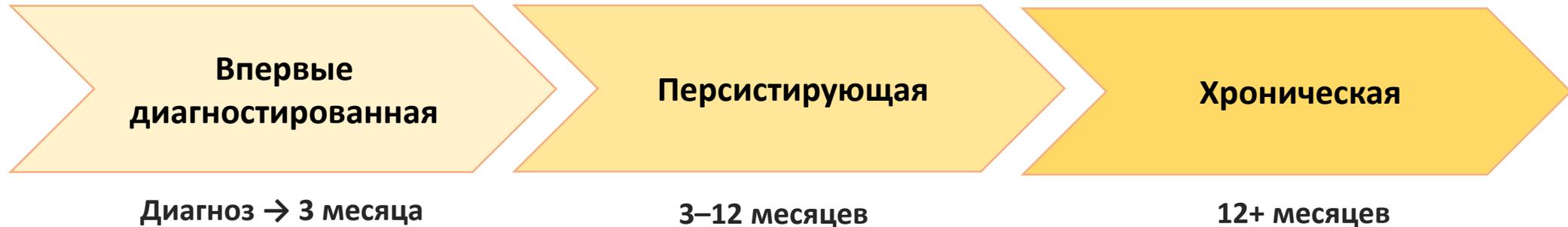
1 Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ИТП у взрослых, Меликян А.Л., Пустовая Е.И. и др, Гематология и трансфузиология, т.60, №1, 2015 г..2. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ИТП у взрослых, Меликян А.Л., Пустовая Е.И. и др, Гематология и трансфузиология, т.62/1, 2017 г.3. Информация с сайта <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>. Дата обращения 12.02.2024 4. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia Cindy Neunert, Deirdra R. Terrell et al. Blood Adv (2019) 3 (23): 3829–3866 5. Provan D, et al. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817, 6. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/150_2, дата обращения 14.02.2024, 7. Информация с сайта <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>. Дата обращения 12.02.2024 ,8. Pulanić D, Bátorová A, Bodó I, Červinek L, Ionita I, Lissitchkov T, Melikyan A, Podolak-Dawidziak M. Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus. Ann Hematol. 2023 Feb 24:1–13. doi: 10.1007/s00277-023-05114-8. Epub ahead of print. PMID: 36826482; PMCID: PMC995116.9-11 Информация с сайта ГРЛС, <https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls> дата обращения 14.02.2024

Определение иммунной тромбоцитопении

- **ИТП** представляет собой **аутоиммунное заболевание**, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией (уровень тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$) и отсутствием других причин для тромбоцитопении. ИТП - диагноз исключения!^{1,2}



ФАЗЫ



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

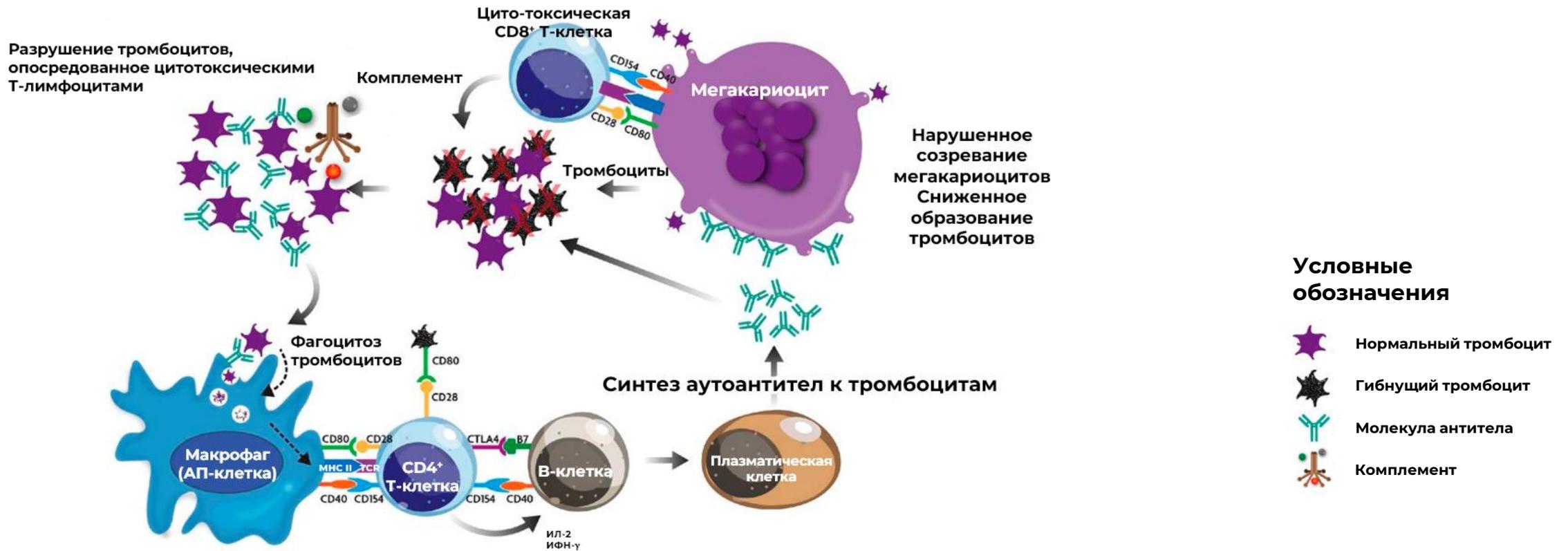
Мужчины болеют реже женщин^{1,2}

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/TOPIC282.HTM>
5. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=23252>

Эффекторный механизм иммунного ответа при ИТП



Вследствие нарушения ауто толерантности, антигенпрезентирующие клетки (АПК) (в т.ч. мегакариоциты) процессируют и представляют аутоантигены тромбоцитов аутореактивным T-клеткам, которые запускают каскад событий, включая стимуляцию синтеза аутоантител и активацию цитотоксических T-клеток.

Два этих механизма приводят к разрушению тромбоцитов на периферии и подавлению мегакариоцитов в костном мозге. Кроме того, опсонизированные аутоантителами тромбоциты могут подвергаться атаке системы комплемента.

Клинические проявления ИТП

Степень кровоточивости по ВОЗ: 0,1,2,3,4 степени



Кожа

- Петехии
- Экхимозы
- Подкожная гематома
- Кровотечение из небольших ран



Слизистые

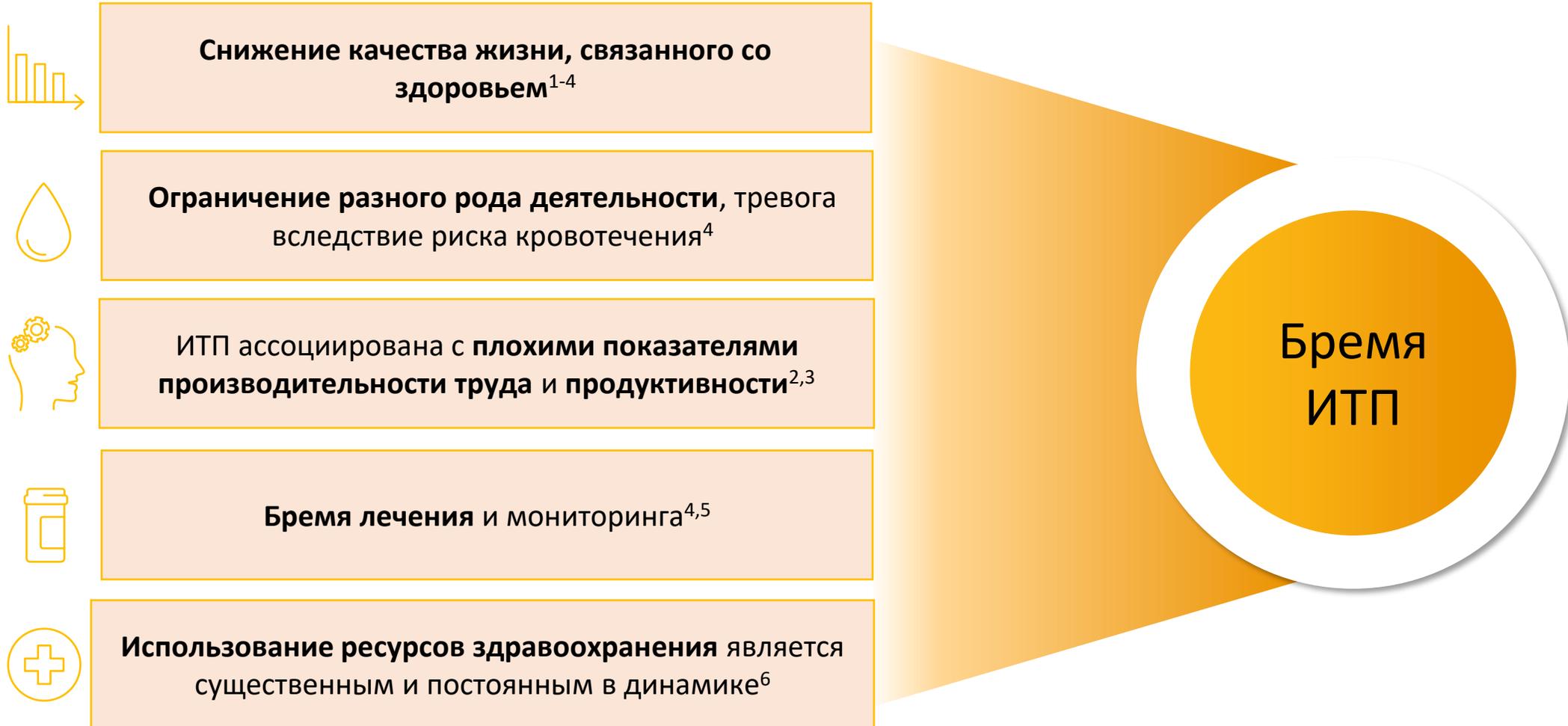
- Носовое кровотечение
- Полость рта
- Субконъюнктивальное кровоизлияние



Орган (и слизистая оболочка)

- ЖК
- Легкие
- Гематурия
- Тяжелое менструальное кровотечение
- Внутримышечные гематомы
- Глаза
- Внутрочерепное кровоизлияние

Бремя заболевания ¹⁻⁶



ИТП — иммунная тромбоцитопения.

1. Snyder et al. *Curr Med Res Opin* 2008 2. Tarantino et al. *Curr Med Res Opin* 2010 3. Cooper et al. *Am J Haematol* 2021 4. Neunert et al. *Blood Adv* 2019 5. Meyer et al. *Hematology* 2021 6. Saleh et al. *Curr Med Res Opin* 2009.

Принципы лечения ИТП

Тромбоциты $< 30-50,0 \times 10^9 / \text{л}$

Геморрагический синдром
есть

геморрагического
синдрома
нет

ГКС

Высокие дозы
дексаметазона

ВИГ

Сплен
эктомия

Сосудо-
укреп-
ляющая
терапия

Подготовка к операциям, к
родоразрешению, деятельность с
повышенным травматизмом

Агонисты ТПО-р

ритуксимаб*

Другая
терапия

*препарат не одобрен для лечения ИТП, применяется в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению ИТП

Первая линия терапии ИТП

ГКС

Предниз(ол)он: 1 мг/кг 2–3 недели (макс. 80 мг/сут), постепенное снижение
Дексаметазон: 40 мг в течение 4 дней, макс. 3 цикла

Следует избегать более длительных курсов стероидов!

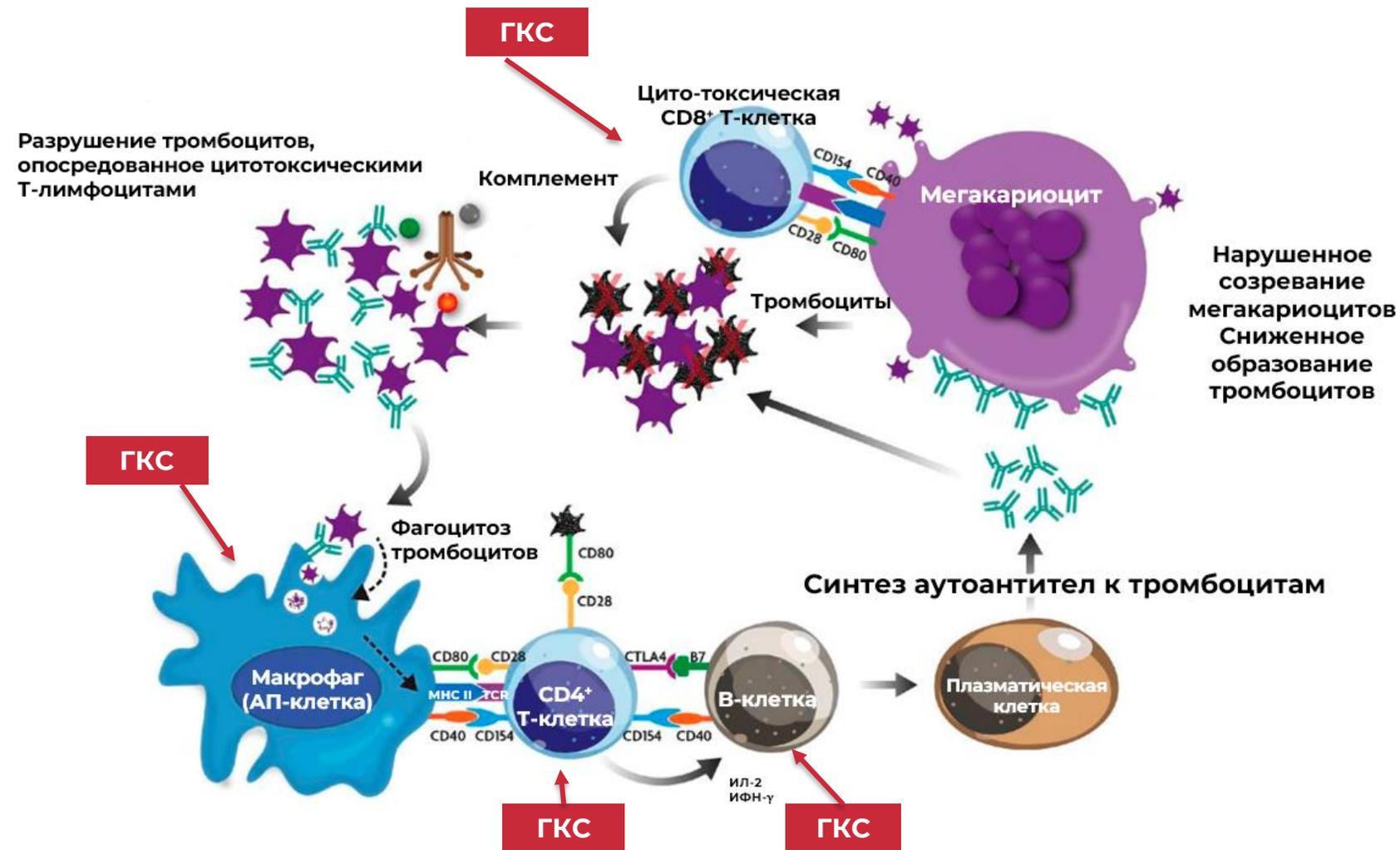
Частота ответа - 50–90%, ремиссия 16-30%
Осложнения: гипертония, гипергликемия, нарушения сна и настроения, изъязвление слизистой желудка, миопатия, глаукома, остеопороз, асептический некроз

ВВИГ

в/в; 0,4–1 г/кг массы тела, не более 2 г/кг массы тела

Частота ответа – 70-92%
Осложнения: Головная боль, лихорадка, рвота, острое почечное повреждение, асептический менингит, тромботические явления некроз

Места действия ГКС при ИТП



- ГКС проникают в различные клетки посредством рецептор-опосредованного механизма
- Влияют на передачу сигнала и нормализацию функцию клеток
- Конечным результатом является глубокое влияние глюкокортикоидов на иммунный ответ и функции иммунных клеток, такие как фагоцитоз макрофагов и выработка антител.

Чрезмерное использование ГКС¹⁻⁸

Анализ терапии ИТП в реальной практике



Исследование назначений терапии[†] пациентам с ИТП в Германии (N=3,553):

Чрезмерное применение кортикостероидов с продолжительностью и дозировкой, **превышающей** рамки рекомендаций; медиана продолжительности терапии до, во время и после терапии аТПОр составила **15, 18 и 32** недели соответственно⁸.



Анализ 2-х баз данных пациентов с ИТП в США[‡] (N=11,903):

Кортикостероиды были, безусловно, наиболее распространенным методом лечения в первой и во всех последующих линиях терапии ИТП²



Длительное применение ГКС ведет к развитию серьезных побочных эффектов, включая остеопороз, инфекции, гипертонию, расстройства настроения, бессонницу и увеличение веса¹⁻³



Необходимо ограничить применение ГКС у взрослых с впервые выявленной ИТП коротким курсом терапии ≤6 недель^{4,5}

Повторные курсы ГКС должны быть исключены!

* Including real-world findings from the US, Germany, Spain and Korea^{1,2,5,6}.

[†] Longitudinal study of treatment patterns before, during, and after use of TPO-RAs.

[‡] Two US databases included were Explorys (n = 4066) and MarketScan (n = 7837).

ITP, immune thrombocytopenia; TPO-RA, thrombopoietin receptor agonist.

1. Cuker and Liebman. *Res Pract Thromb Haemost* 2021 2. Cuker et al. *eJHaem* 2023 3. Price et al. *J Asthma Allergy* 2018 4. Provan et al. *Blood Adv* 2019 5. Neunert et al. *Blood Adv* 2019 6. Palau et al. *Hematology* 2017

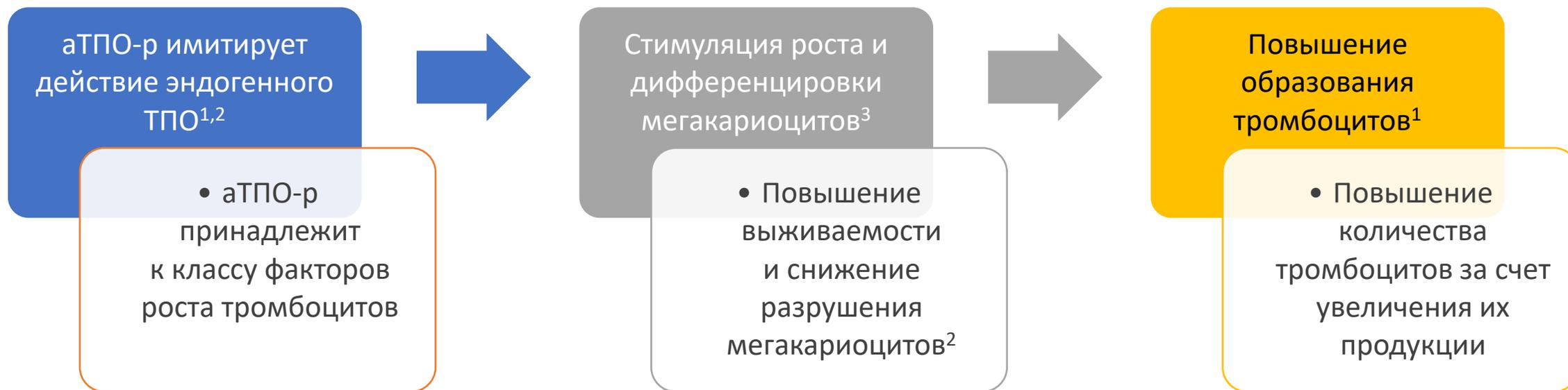
7. Lee et al. *Thromb Res* 2017 8. Meyer et al. *Hematology* 2021.

Место脾эктомии согласно российским и международным клиническим рекомендациям

Спленэктомия, рекомендуется не ранее, чем через 12 -24 месяца с момента постановки диагноза в связи с вероятностью ремиссии или стабилизации

- Нет предикторов эффективности спленэктомии
- Удаление здорового органа
- Риск осложнений
- Эффективность и безопасность новых препаратов

Агонисты рецепторов тромбопоэтина



аТПО-р – агонисты тромбопоэтиновых рецепторов

Терапия пациентов с ИТП агонистами ТПО-р¹⁻⁵

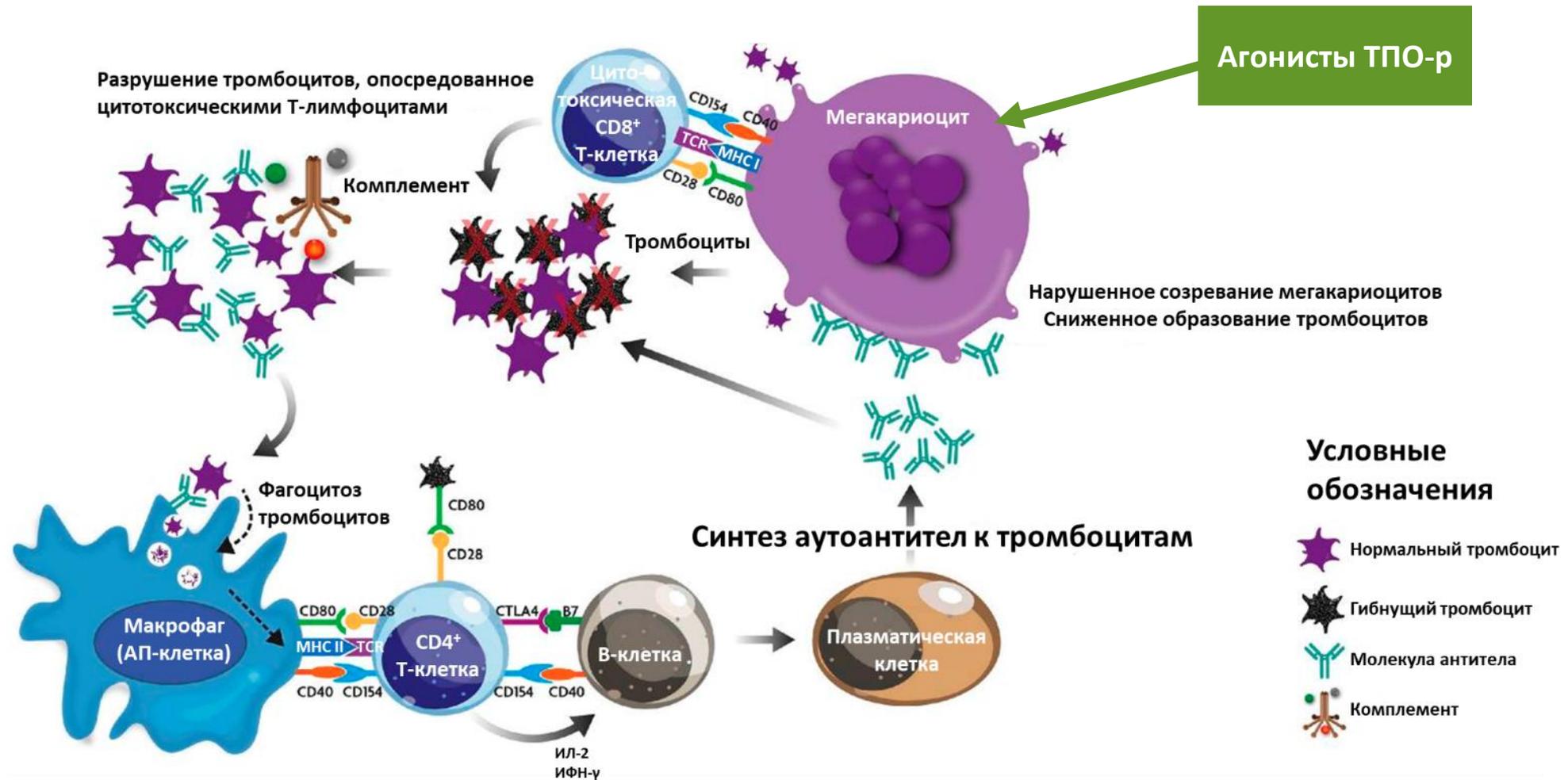
Достижения

- Стандарт второй линии терапии
- Снижают частоту кровотечений и повышают уровень тромбоцитов
- Сокращают прием глюкокортикостероидов
- Обеспечивают стойкий ответ тромбоцитов
- Улучшают качество жизни пациентов
- Позволяют избежать спленэктомии
- Снижают смертность пациентов

Нерешенные вопросы

- Риск тромбозов и тромбоэмболий
- Риск развития тяжелой гепатотоксичности
- Снижение эффективности терапии из-за приема препарата с молочными продуктами, витаминами и минералами
- Дозирование препарата в зависимости от ответа тромбоцитов
- Приверженность пациентов терапии
- Доступность препаратов для пациентов

Агонисты ТПО-р при ИТП¹



1. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. EBioMedicine. 2022 Feb;76:103820. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103820.

2/3 линия терапии ИТП

аТРОр

Элтромбопаг: внутрь; 25–75 мг/сут
Эффективность зависит от приема пищи. Следует контролировать режим приема!

Ромиплостим: п/к; 1–10 мкг/кг/нед

Аватромбопаг внутрь, 20-40 мг/сут

Частота ответа – 70-80%, ремиссия 10-30%

Осложнения: симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, **повышение уровня трансаминаз**, головная боль, тромбоэмболия, фиброз костного мозга, утомляемость

Частота ответа – 70-80%, ремиссия 10-30%

Осложнения: головная боль, артралгия, миалгия, головокружение, бессонница, **тромбоэмболия**, фиброз костного мозга, утомляемость

СЭ

Открытая или лапароскопическая

Частота ответа – 80%, ремиссия 60-70%

Осложнения: хирургические осложнения, тромбоэмболические явления, инфекция, вызванная инкапсулированными бактериями, сепсис

Рит-б

в/в; 375 мг/м²/нед в течение 4 нед; 100 мг/м²/нед в течение 4 нед;

Нет регистрации при ИТП

Частота ответа – 60%, ремиссия 20%

Осложнения: противопоказан пациентам с активной или ранее перенесенной инфекцией HCV, повышенной склонностью к малым инфекциям, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией

Показания к применению аватромбопага¹



Аватромбопаг показан для лечения **тромбоцитопении у взрослых пациентов:**

- с первичной **хронической** иммунной тромбоцитопенией и неудовлетворительным ответом **на предыдущую терапию**
- с хроническими заболеваниями печени, у которых планируется проведение инвазивной процедуры

Схема применения при ИТП

Начальная доза составляет 20 мг один раз в сутки, затем она может варьироваться от 20 мг один раз в неделю до 40 мг в сутки

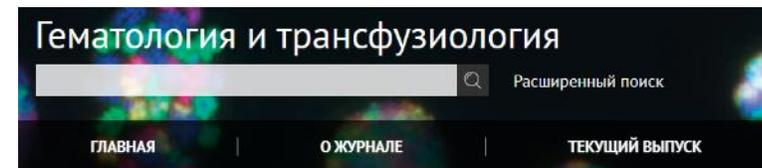
Доза корректируется в зависимости от количества тромбоцитов у пациента

- Доза не должна превышать 40 мг
- Следует поддерживать количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$

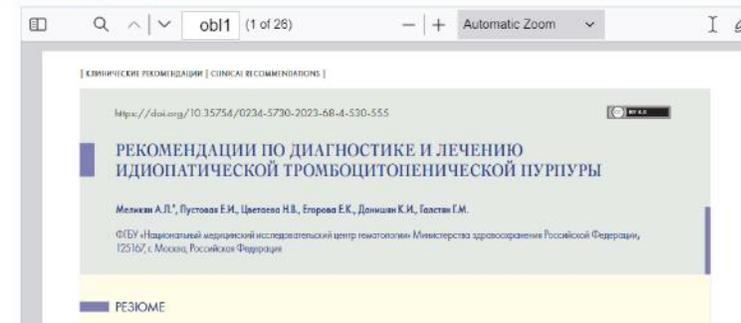
*При хронических заболеваниях печени доза аватромбопага основывается на количестве тромбоцитов перед процедурой; препарат применяют перорально в течение 5 дней, начиная за 10–13 дней до процедуры. Доза составляет 60 мг 1 р/сут для КТ $< 40 \times 10^9/\text{л}$ или 40 мг 1 р/сут для КТ $< 40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$.

Терапия хронической ИТП у взрослых (2024 год)

Количество тромбоцитов					
<30--50,0 x 10⁹/л					
Геморрагический синдром есть (+)				Геморрагический синдром отсутствует (-)	
1-я линия терапии	ГКС	ГКС (пульс-терапия)	ВВИГ**	Динамическое наблюдение	Лечение при подготовке к операциям и при работе пациента, связанной с повышенным травматизмом
	внутри или в/в, 1 мг/кг массы тела)				
2-я линия терапии	Сplenэктомия	Ромиплостим Элтромбопаг Аватромбопаг			
3-я линия терапии	#Ритуксимаб**	Другие противоопухолевые средства и иммунодепрессанты			



Главная > Том 68, № 4 (2023) > Меликян
Загрузить этот файл PDF



Аватромбопаг в **новых** клинических рекомендациях (2024 г.) указан во второй линии терапии. Спленэктомия во второй линии терапии стоит после аТПО-р

Показания для смены терапии аТПО-р¹⁻⁶



У некоторых пациентов не удастся достичь адекватного ответа на аТПО-р, и переход на другой агонист может обеспечить тромбоцитарный ответ^{1-3,5}

Другими причинами смены аТПО-р, помимо отсутствия или утраты эффективности, являются непереносимость препарата и удобство для пациента¹

- аТПО-р различаются по молекулярной структуре, профилям токсичности и действуют на разные сигнальные пути¹⁻⁴
- Это может привести к разным результатам в лечении у пациентов, получающих аТПО-р^{1,3,4}

Объединенный анализ 18 ретроспективных исследований у пациентов с ИТП (N = 401), перешедших с эльтромбопага на ромиплостим, показал⁶:

Среди пациентов, перешедших на другой аТПО-р по причинам, не связанным с недостаточной эффективностью

у 93% после смены препарата наблюдался устойчивый ответ^{*6}

Среди пациентов, перешедших на другой аТПО-р из-за недостаточной эффективности первого агониста

у 65% после смены препарата наблюдалось увеличение количества тромбоцитов, удалось достичь и поддерживать ответ^{*6}

* Данные о частоте ответа доступны для 209 пациентов.

ИТП = иммунная тромбоцитопения; АР-ТПО = агонисты рецепторов тромбозептина.

1. Al-Samkari et al. Br J Haematol 2022 2. Cantoni et al. Am J Hematol 2018 3. Khellaf et al. Haematologica 2013 4. Ghanima et al. Haematologica 2019 5. Al-Samkari and Kuter. Br J Haematol 2018

6. González-Porras et al. Ther Adv Hematol 2019.

Ведение беременности и родов у женщин с ИТП

III триместр			
Геморрагического синдрома нет тромбоциты $>30,0 \times 10^9/\text{л}$	Геморрагический синдром или тромбоциты $<30,0 \times 10^9/\text{л}$	Перед родоразрешением	Кровотечение
Динамическое наблюдение	ВВИГ 0,4 г/кг 2–5 введений; ГКС 0,5 мг/кг или малые дозы 10–30	ВВИГ (2 г/кг); ГКС высокие дозы метилпреднизолона; ВВИГ+ГКС+аТПОр	ВВИГ ГКС парентерально; ВВИГ+ГКС СЗП (> 1 л)
Роды			
Геморрагический синдром или тромбоциты $<50,0 \times 10^9/\text{л}$ перед родоразрешением			
ВВИГ, ГКС парентерально, ВВИГ+ГКС, СЗП не менее 1 л			

Заключение^{1,2}

- Российские клинические рекомендации соответствуют международным
- Выбор терапии проводится в зависимости от степени риска кровотечения
- Необходимо соблюдение оптимальных сроков кортикостероидной терапии
- Агонисты рецепторов тромбopoэтина предпочтительнее спленэктомии во второй и последующих линиях терапии ИТП
- Во вторую линию терапии пациентов с хронической ИТП включен аватромбопаг
- Агонисты рецепторов тромбopoэтина можно рассматривать как вариант терапии на поздних сроках беременности, когда другие варианты неэффективны

1. Меликян А.Л., Пустовая Е.И. и др. Клинические рекомендации НГО «Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура», 2021 г

2. <https://www.htjournal.ru/jour/issue/current>, по состоянию на 03.03.2024



Спасибо за внимание!