

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 году¹.

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 данных².

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 мозга³:

- 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 ИТП⁴.

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 ≤ 5 мг, побочные эффекты кортикостероидов перевешивают их пользу в долгосрочном плане¹.

Консенсусные рекомендации по целевому содержанию

тромбоцитов для хирургического лечения или лекарственной

терапии у взрослых людей

Тип хирургического вмешательства	Целевое содержание тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$
Санация ротовой полости (удаление налета, глубокая очистка)	От ≥ 20 до 30
Простая экстракция	≥ 30
Сложная экстракция	≥ 50

Тип хирургического вмешательства	Целевое содержание тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$
Местная анестезия в стоматологии	≥ 30
Малое хирургическое вмешательство*	≥ 50
Большое хирургическое вмешательство	≥ 80
Большое нейрохирургическое вмешательство	≥ 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 ТОА)	От ≥ 30 до 50
Двойная антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия (то есть, 2 антитромбоцитарных препарата или 1 антитромбоцитарный препарат и варфарин или ТОА)	От ≥ 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 $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ ⁵⁰.

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)⁵.

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 признаку⁶.

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.

- Спленэктомия следует по возможности проводить не ранее чем через год после начала лекарственной терапии в ожидании ремиссии^{7,8}.
- 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 лет⁹ 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)¹⁰. 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 спленэктомию¹⁰.

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)¹¹⁻¹³. 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 осложнений¹⁴.

Обновления в лечении взрослых пациентов с неэффективностью 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)¹⁵⁻¹⁷. 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)¹⁵.

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)¹⁷.

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.

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/obzor-obnovlennogo-konsensusnogo-otcheta-po-lecheniyu-itp>