

Подходы к терапии ИТП

Image



Подходы к терапии ИТП

Основные принципы терапии ИТП

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

Image

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

Image

Тромбоциты < 30–50 × 10 ⁹ /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)		

Лечение персистирующей формы ИТП с низким уровнем тромбоцитов

Image

Тромбоциты < 30–50 × 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*			

Примечание.

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

Лечение хронической ИТП с низким уровнем тромбоцитов (длительность болезни > 12 мес.)

Image

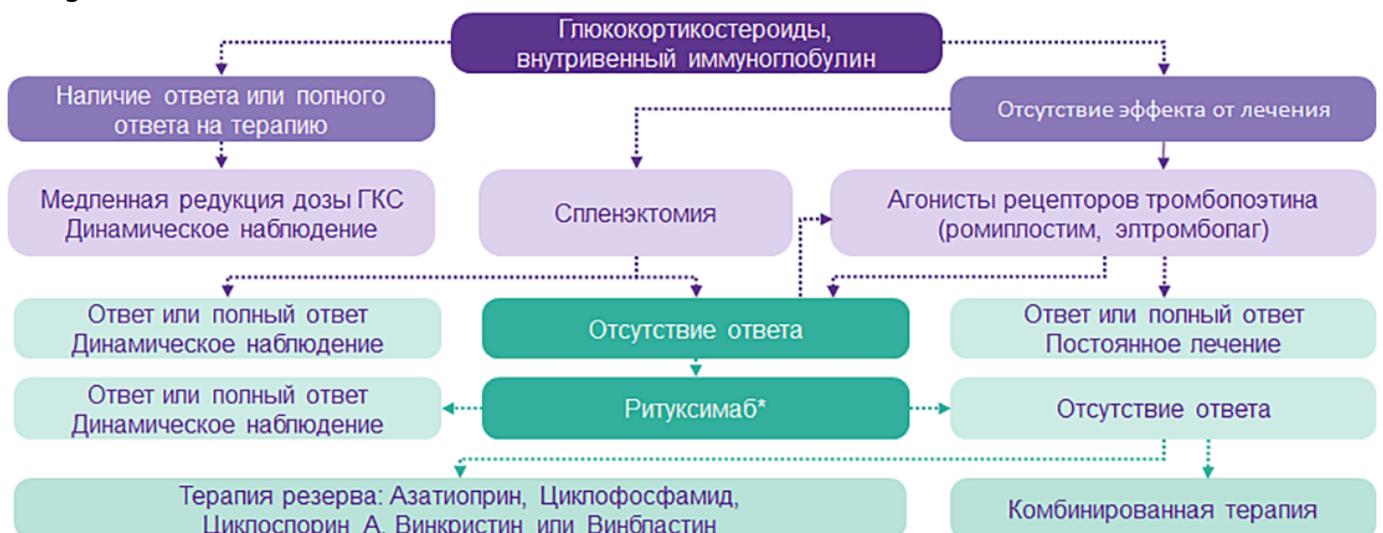
Тромбоциты < 30–50 × 10 ⁹ /л				
	Геморрагический синдром есть		Геморрагического синдрома нет	
1 линия терапии	ГКС: Преднизолон Метилпреднизолон Дексаметазон		ВВИГ	
2 линия терапии	Спленэктомия		Элтромбопаг (Револейд®) Ромиплостим (Энплейт)	
3 линия терапии	Ритуксимаб*		Другая иммуносупрессивная терапия	
			Динамическое наблюдение	Лечение при подготовке к операциям и при работе пациента, связанной с повышенным травматизмом

Примечание.

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

Алгоритм терапии взрослых пациентов с ИТП

Image



Примечание.

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

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

Image

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 терапии ГКС.
- 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 месяцев.
- 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.

Побочные эффекты длительного приема ГКС превосходят преимущества их применения⁴⁻⁶.

Image



снижение минеральной плотности кости

Image



артериальная гипертензия

Image



нарушение углеводного обмена (повышение уровня гликемии)

Image



усиление аппетита/увеличение массы тела

Image



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

Пациенты с ИТП, получающие ГКС, больше обеспокоены побочными явлениями лечения, нежели основным проявлением заболевания

(кровотечениями)⁶.

Внутривенный человеческий иммуноглобулин

Image

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 2 режимов:<ul style="list-style-type: none">● 2-дневный курс по 1000 мг/кг в день — у детей или у взрослых в ургентной ситуации;● 5-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 терапию⁷● Длительность ответа — 3–4 недели⁷
Безопасность/переносимость	<ul style="list-style-type: none">● Обычно умеренные НЯ: головная боль, тошнота, рвота, боли в спине, лихорадка^{7,10}● Серьезные, но редкие НЯ: асептический менингит, острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность и гемолиз^{7,8,10}

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:

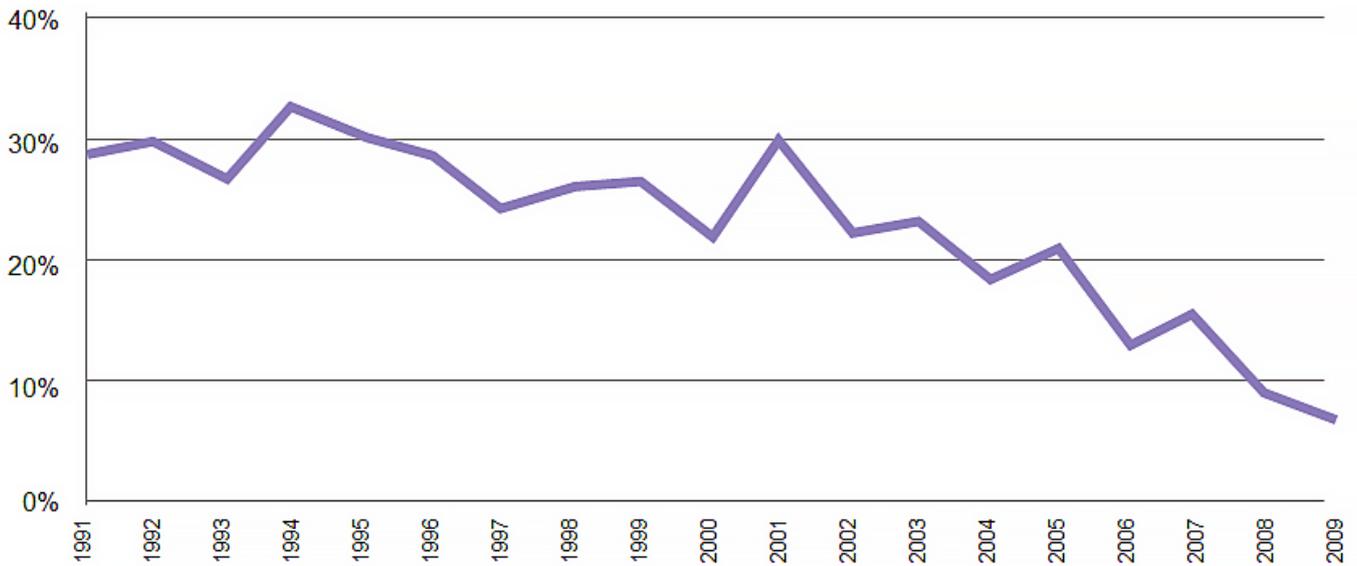
- **43%** сожалеют о перенесенном вмешательстве;
- **49%** считают, что были недостаточно информированы о последствиях.

Примечание.

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

Снижение частоты выполнения спленэктомии с течением времени в США

Image



Рекомендации Международного консенсусного отчета по изучению ИТП и Американского общества гематологов

Image

International Consensus Report (2010)	
Адаптировано по Provan D. et al. Blood 2010; 115: 168–86	
I линия	<ul style="list-style-type: none"> ● ГКС ● Анти-D ● ВВИГ
II линия	<ul style="list-style-type: none"> ● Азатиоприн ● Циклоспорин А ● Циклофосфамид ● Даназол ● Дапсон ● Мофетила микофенолат ● Ритуксимаб* ● Спленэктомия ● ТРО-R-агонисты ● Винкаалкалоиды
При неудаче I и II линий	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	<ul style="list-style-type: none"> ● ГКС ● Анти-D ● ВВИГ
При отсутствии ответа/ рецидиве после лечения кортикостероидами	Рекомендуемое лечение
	<ul style="list-style-type: none"> ● Спленэктомия ● ТРО-R-агонисты (если спленэктомия неэффективна или противопоказана)
	Предлагаемое лечение
	<ul style="list-style-type: none"> ● ТРО-R-агонисты ● Терапия, основанная на специфических рекомендациях (беременность, ИТП на фоне HCV, HIV, H. pylori...)

Примечание.

* 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^{14,15}:

- 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 $> 20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ 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.

Обновленные рекомендации Международной группы по изучению ИТП и ASH

Рекомендации по применению глюкокортикостероидов (ГКС)^{14,15}:

- ГКС остаются стандартом 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/сут). Этот вид терапии должен быть основан на индивидуальных потребностях пациента, предшествующей терапии и т. д.

Примечание.

* Преднизолон 1 мг/кг (max доза 80 мг, даже у пациентов с массой тела более 80 кг) в течение 2 недель (макс. до 3 недель) или дексаметазон 40 мг/день 4 дня, с повтором до 3 раз.

** Если ответа нет в течение 2 недель, необходимо начать снижение дозы преднизолона с последующей быстрой отменой через неделю.

Рекомендации по применению спленэктомии^{14,15}:

- 19% пациентов не отвечают на спленэктомию.
- Рекомендовано подождать $\geq 12\text{--}24$ месяцев от постановки диагноза до проведения из-за вероятности ремиссии.
- В период после проведения пациенты имеют более высокий риск тромбоэмболии 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 с достоверно более высокой частотой рецидивов и послеоперационных осложнений.

- Пациенты должны быть информированы о долгосрочных рисках脾эктомии (увеличение частоты возникновения тромбозов, инфекций и рака) и обучены с целью уменьшения риска развития этих осложнений.

Руководства Международного консенсусного отчета по изучению и лечению ИТП (2019)

Image



Примечание.

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

Варианты лечения ИТП (ICR, 2019)

Image

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

Примечание.

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

ТГСК — [трансплантация гемопоэтических стволовых клеток](#); **аТПО-р** — агонист рецептора тромбопоэтина.

Список литературы

1. Меликян А.Л. Гематология и трансфузиология, Vol.62, №1, 2017, suppl.1.
2. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2018 г.).
3. Rodeghiero F. et al. Blood. 2009;113(11):2386-93.
4. Provan 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>
5. Moghadam-Kia S., Werth V.P. 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.
 6. Guidry J.A. 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.
 7. Stasi R. et al. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 504–22.
 8. Cines D.B. et al. *Annu Rev Med* 2005; 56: 425–42.
 9. Cines D.B. et al. *Blood* 2005; 106: 2244–51.
 10. George J.N. et al. *Blood* 1996; 88: 3–40.
 11. KIOVIG SmpC; Baxter Healthcare, UK.
 12. 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/haema-tol.2012.075648
 13. Boyle S., White R.H., Brunson A., Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;121(23):4782-4790.
 14. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966.
 15. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B. 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

11213640/REV/WEB/07.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/podhody-k-terapii-itp>