

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL TRIALS

Изменения качества жизни у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией в процессе терапии ромиплостимом, его эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного исследования

Quality of Life Changes in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia in the Process of Romiplostim Therapy, its Efficacy and Safety in the Real-World Setting: Results of a Multi-Center Observational Study

Т.И. Ионова^{1,2}, О.Ю. Виноградова^{3,4,5}, Т.В. Шелехова⁶, Д.Г. Шерстнев⁶, А.В. Пройдаков⁷, Е.В. Льюрова⁷, М.М. Панкрашкина³, Л.А. Муха³, Е.Е. Маркова³, Н.В. Новицкая³, Т.И. Пospelова⁸, Т.Н. Бабаева⁸, Н.Б. Булиева⁹, Г.Б. Кучма¹⁰, Е.А. Андреевская¹¹, Е.Е. Зинина¹², М.В. Фролова¹³, К.Б. Тризна¹⁴, И.Л. Шестопалова¹⁵, Т.В. Шнейдер¹⁶, С.А. Волкова¹⁷, С.Г. Захаров¹⁸, И.И. Мулина¹⁹, И.Е. Соловьева¹⁹, А.А. Мясников²⁰, А.А. Кучин²⁰, Л.Б. Хворостенко²¹, Н.М. Порфирьева¹, Т.П. Никитина^{1,2}, В.В. Птушкин^{3,4,5}, С.В. Грицаев²²

TI Ionova^{1,2}, OYu Vinogradova^{3,4,5}, TV Shelekhova⁶, DG Sherstnev⁶, AV Proidakov⁷, EV Lyyurova⁷, MM Pankrashkina³, LA Mukha³, EE Markova³, NV Novitskaya³, TI Pospelova⁸, TN Babaeva⁸, NB Bulieva⁹, GB Kuchma¹⁰, EA Andreevskaya¹¹, EE Zinina¹², MV Frolova¹³, KB Trizna¹⁴, IL Shestopalova¹⁵, TV Shneider¹⁶, SA Volkova¹⁷, SG Zakharov¹⁸, II Mulina¹⁹, IE Solov'eva¹⁹, AA Myasnikov²⁰, AA Kuchin²⁰, LB Khvorostenko²¹, NM Porfirieva¹, TP Nikitina^{1,2}, VV Ptushkin^{3,4,5}, SV Gritsaev²²

¹ РОО «Международный центр исследования качества жизни», ул. Артиллерийская, д. 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014

¹ Multinational Center for Quality of Life Research, 1 Artilleriiskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191014

² Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», наб. р. Фонтанки, д. 154, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198103

² Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanki nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 198103

³ Московский городской гематологический центр, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

³ Moscow Municipal Center of Hematology, SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

⁴ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁴ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

⁵ ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁵ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela ul., Moscow, Russian Federation, 117997

⁶ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, Российская Федерация, 410012

⁶ VI Razumovskii Saratov State Medical University, 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Russian Federation, 410012

⁷ ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Нювчимское ш., д. 46, Сыктывкар, Республика Коми, Российская Федерация, 167904

⁷ Komi Republican Oncology Dispensary, 46 Nyuvchimsкое sh., Syktyvkar, Republic of Komi, Russian Federation, 167904

⁸ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

⁸ Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

⁹ ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», ул. Александра Невского, д. 14, Калининград, Российская Федерация, 236041

⁹ I Kant Baltic Federal University, 14 Aleksandra Nevskogo ul., Kaliningrad, Russian Federation, 236041

¹⁰ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, Российская Федерация, 460000

¹⁰ Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya ul., Orenburg, Russian Federation, 460000

¹¹ Krai Clinical Hospital No. 1, 7 Kokhanskogo ul., Chita, Russian Federation, 672038

¹² Clinical and Diagnostic Center (Hematology), Surgut District Clinical Hospital, 14 Energetikov ul., Surgut, Russian Federation, 628408

¹³ Vologda Regional Clinical Hospital, 17 Lechebnaya ul., Vologda, Russian Federation, 160002

¹¹ ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1», ул. Коханского, д. 7, Чита, Российская Федерация, 672038

¹² Центр клинко-диагностический (гематологии), БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», ул. Энергетиков, д. 14, Сургут, Российская Федерация, 628408

¹³ БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», ул. Лечебная, д. 17, Вологда, Российская Федерация, 160002

¹⁴ ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», ул. И. Черных, д. 96, Томск, Российская Федерация, 634063

¹⁵ КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. С.И. Сергеева», ул. Краснодарская, д. 9, Хабаровск, Российская Федерация, 680009

¹⁶ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Луначарского пр-т, д. 45, корп. 1, лит. А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

¹⁷ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005

¹⁸ ГБУЗ МО «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

¹⁹ ГАУ «Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины», Сергеляхское ш., д. 4, Якутск, Республика Саха (Якутия), Российская Федерация, 677008

²⁰ ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. В.А. Баранова», ул. Пирогова, д. 3, Петрозаводск, Республика Карелия, Российская Федерация, 185002

²¹ ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», ул. Котовского, д. 55, Тюмень, Российская Федерация, 625023

²² ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

¹⁴ Tomsk Regional Clinical Hospital, 96 I. Chernykh ul., Tomsk, Russian Federation, 634063

¹⁵ SI Sergeev Krai Clinical Hospital No. 1, 9 Krasnodarskaya ul., Khabarovsk, Russian Federation, 680009

¹⁶ Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 korp. 1 lit. A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

¹⁷ Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minina i Pozharskogo pl., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

¹⁸ MF Vladimirkii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina ul., Moscow, Russian Federation, 129110

¹⁹ Republican Hospital No. 1, National Medical Center, 4 Sergelyakhskoe sh., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutiya), Russian Federation, 677008

²⁰ VA Baranov Republican Clinical Hospital, 3 Pirogova ul., Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation, 185002

²¹ Regional Clinical Hospital No. 1, 55 Kotovskogo ul., Tyumen, Russian Federation, 625023

²² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

РЕФЕРАТ

Цель. Изучение качества жизни у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией (ИТП) в процессе терапии ромиплостимом, оценка эффективности и безопасности препарата в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследовании участвовали взрослые пациенты с подтвержденным диагнозом хронической ИТП, имеющие показания для терапии ромиплостимом. Оценку клинических показателей, качества жизни по опросникам RAND SF-36 и FACT-Th6, а также слабости по опроснику FACIT-Fatigue проводили до начала лечения ромиплостимом и через 3, 6, 12 мес. после его начала. Также больные заполняли анкету удовлетворенности пациента лечением на всех точках исследования после начала терапии. Анализ клинической эффективности ромиплостима включал оценку ответа на лечение и время его достижения. Для анализа изменений качества жизни и слабости в процессе наблюдения применяли метод обобщенных оценочных уравнений (GEE). Определяли значимые изменения уровня слабости у пациентов и сопоставляли эту информацию по результатам оценки больными и врачами.

Результаты. В исследование включено 60 больных хронической ИТП, получавших ромиплостим в условиях реальной клинической практики (средний возраст 51,9 года, 70 % женщин). Медиана количества тромбоцитов до начала терапии ромиплостимом — $18,5 \times 10^9/\text{л}$ (межквартильный интервал $10,8\text{--}22,3 \times 10^9/\text{л}$). Геморрагический синдром при включении в исследование имелся у 90 % больных. Общий ответ на терапию ромиплостимом составил 98,3 % (полный ответ достигнут у 93,3 % больных). Через 6 мес. терапии ответ сохранялся у 89,5 % пациентов. Геморрагический синдром пол-

ABSTRACT

Aim. To study the quality of life in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) in the process of romiplostim therapy and to assess the efficacy and safety of this drug in real-world setting.

Materials & Methods. The study enrolled adult patients with the confirmed chronic ITP diagnosis and indications for romiplostim therapy. Clinical parameters, RAND SF-36 and FACT-Th6 quality of life as well as FACIT-Fatigue scores were evaluated prior to romiplostim administration vs. 3, 6, and 12 months after the treatment onset. Patient satisfaction checklist was also administered at all study points after the start of therapy. The clinical efficacy of romiplostim was analyzed along with assessing response and time to response. To study the quality of life and fatigue changes, the Generalized Estimating Equation (GEE) method was used during the observation period. Significant fatigue changes were determined and compared in terms of the perception differences from patient's and physician's perspective.

Results. The study enrolled 60 chronic ITP patients treated with romiplostim in the real-world setting (mean age 51.9 years, 70 % women). The median thrombocyte count prior to romiplostim therapy was $18.5 \times 10^9/\text{L}$ (interquartile range $10.8\text{--}22.3 \times 10^9/\text{L}$). On the enrollment date, 90 % of patients showed hemorrhagic syndrome. Overall response to romiplostim therapy was 98.3 % (complete response was achieved in 93.3 % of patients). After 6 months of therapy, 89.5 % of patients preserved response. After 3 months of therapy, hemorrhagic syndrome was eliminated in 81 % of patients, after 6 months the same was achieved in 93 % of patients. The median time to response was 4.4 weeks (95% confidence interval 3.6–5.3 weeks). Adverse events of grades 1/2 associated with romiplostim were reported in 6.7 % of patients. On romiplos-

ностью купирован через 3 мес. терапии у 81 % больных, через 6 мес. — у 93 %. Медиана времени до достижения ответа — 4,4 нед. (95%-й доверительный интервал 3,6–5,3 нед.). Нежелательные явления I–II степени, связанные с ромиплостимом, выявлены у 6,7 % больных. В процессе терапии ромиплостимом продемонстрирована выраженная положительная динамика качества жизни по всем шкалам общего опросника SF-36 и согласно специальному опроснику FACT-Th6 ($p < 0,001$). Наиболее отчетливое улучшение отмечалось по шкалам ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования. Продemonстрировано существенное уменьшение слабости уже через 3 мес. лечения с сохранением дальнейшей положительной динамики через 6 и 12 мес. терапии ромиплостимом ($p < 0,001$). Доля больных, испытывающих значительное влияние слабости на разные аспекты функционирования, существенно уменьшилась в процессе терапии ромиплостимом. Подавляющее большинство пациентов (85 %) удовлетворены лечением. Выявлены расхождения между пациентами и врачами в оценках уровня слабости в процессе лечения.

Заключение. Результаты настоящего многоцентрового наблюдательного исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности ромиплостима у больных хронической ИТП в условиях реальной клинической практики. Терапия ромиплостимом сопровождается значительным улучшением качества жизни и снижением слабости у пациентов. Для улучшения контроля состояния больных и совершенствования пациент-ориентированной медицинской помощи при ИТП в условиях реальной клинической практики целесообразна оценка качества жизни и уровня слабости с использованием стандартизованных опросников.

Ключевые слова: хроническая иммунная тромбоцитопения, качество жизни, ромиплостим, эффективность, безопасность, данные реальной клинической практики.

Получено: 21 октября 2022 г.

Принято в печать: 1 марта 2023 г.

Для переписки: Татьяна Павловна Никитина, канд. мед. наук, ул. Артиллерийская, д. 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014; тел.: +7(962)710-1712; e-mail: tnikitina_74@mail.ru

Для цитирования: Ионова Т.И., Виноградова О.Ю., Шелехова Т.В. и др. Изменения качества жизни у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией в процессе терапии ромиплостимом, его эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного исследования. Клиническая онкогематология. 2023;16(2):154–65.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-154-165

tim therapy, pronounced positive changes in quality of life were shown by all scales of the general questionnaire SF-36 and the targeted questionnaire FACT-Th6 ($p < 0.001$). The clearest improvements were observed in role-physical and role-emotional functioning. Already after 3 months of therapy, a considerable fatigue reduction was observed and sustained for the next 6 and 12 months of romiplostim administration ($p < 0.001$). During the therapy, the proportion of patients with fatigue impacting various aspects of functioning became considerably smaller. The vast majority of patients (85 %) were satisfied with the treatment. Discrepancies between patients' and physicians' evaluations of fatigue were also identified during the treatment.

Conclusion. The results of the present multi-center observational study demonstrate high efficacy and safety of romiplostim for chronic ITP patients in the real-world setting. Romiplostim therapy yields considerable quality of life improvement and fatigue reduction. To optimize the patient monitoring system and patient-centered ITP treatment in the real-world setting, it is advisable to use the standardized questionnaires assessing quality of life and fatigue.

Keywords: chronic immune thrombocytopenia, quality of life, romiplostim, efficacy, safety, data in the real-world setting.

Received: October 21, 2022

Accepted: March 1, 2023

For correspondence: Tatyana Pavlovna Nikitina, MD, PhD, 1 Artilleriiskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191014; Tel.: +7(962)710-17-12; e-mail: tnikitina_74@mail.ru

For citation: Ionova TI, Vinogradova OYu, Shelekhova TV, et al. Quality of Life Changes in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia in the Process of Romiplostim Therapy, its Efficacy and Safety in the Real-World Setting: Results of a Multi-Center Observational Study. Clinical oncohematology. 2023;16(2):154–65. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-154-165

ВВЕДЕНИЕ

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — орфанное приобретенное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией в крови (тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии признаков других заболеваний или состояний, сопровождающихся

снижением числа тромбоцитов [1, 2]. ИТП может сопровождаться выраженным нарушением качества жизни больного, в особенности при хроническом течении заболевания с длительностью более 12 мес., рефрактерного или резистентного к проводимой терапии [3]. По данным многочисленных исследований, хроническая ИТП характеризуется снижением физического функциониро-

вания, нарастанием психологических проблем, страхом прогрессирования болезни и развития угрожающих жизни кровотечений, а также значительным снижением социального и ролевого функционирования, что связано с различного рода ограничениями в повседневной жизни больного ИТП [4–8]. Отдельную значимость для пациентов с ИТП представляет проблема слабости, часто не связанная с выраженностью тромбоцитопении [5, 7, 9–11].

Концепция современной терапии ИТП заключается в предупреждении риска кровоточивости (кровотечения) путем достижения безопасного уровня тромбоцитов и обеспечения приемлемого для пациента качества жизни [1, 12–14]. В этой связи при принятии решений в отношении тактики ведения пациентов с ИТП необходимо учитывать в т. ч. данные об их качестве жизни. Особо отметим, что в соответствии с современными международными требованиями при внедрении новых лекарственных препаратов качество жизни больного относится к обязательному критерию эффективности [15, 16].

Одним из препаратов в лечении хронической ИТП при отсутствии устойчивого ответа на кортикостероиды является ромиплостим. В клинических исследованиях продемонстрированы его высокая эффективность у больных хронической ИТП, удовлетворительные показатели переносимости, а также существенное улучшение качества жизни пациентов в процессе лечения [17–20]. Согласно имеющимся данным, у больных хронической ИТП на фоне терапии ромиплостимом наблюдается положительная динамика в отношении физической и социальной активности, снижение степени выраженности таких симптомов, как беспокойство и страх, а также улучшение репродуктивного здоровья у женщин [21–23]. Особо отметим, что при изучении клинической эффективности терапии, ее переносимости и изменений качества жизни на фоне лечения существенным дополнением к результатам рандомизированных клинических исследований служат данные наблюдательных исследований. В настоящее время появляются публикации, в которых авторы обсуждают влияние заболевания и лечения на разные аспекты качества жизни у больных ИТП на основании результатов исследований, полученных в условиях реальной клинической практики [24, 25]. Однако этих данных недостаточно, поэтому новые исследования представляют большой научный и практический интерес.

В этой связи цель данного наблюдательного проспективного исследования заключается в изучении качества жизни и слабости у пациентов с хронической ИТП на фоне терапии ромиплостимом, а также в оценке эффективности и безопасности препарата в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с руководством Международного общества фармакоэпидемиологии по надлежащей фармакоэпидемиологической практике (GPP), а также в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP) согласно Международной конференции по гармонизации (ICH) и этическими

принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (версия 2000 г., русская версия — 20 сентября 2002 г.). Исследование одобрено местным этическим комитетом ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (выписка из протокола заседания № 12 от 17.06.2020 г.). Критерии включения в данное исследование соответствовали условиям реальной клинической практики (real-world data). Они были шире, чем в рандомизированных клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности ромиплостима. Критерии включения: установленный диагноз хронической ИТП; возраст 18 лет и старше, показания к терапии агонистами рецепторов тромбопоэтинов, письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: неспособность заполнить опросники, участие в клинических исследованиях, терапия элтромбопагом не менее 6 мес. до включения в исследование. Диагноз хронической ИТП ставили согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ИТП (редакция 2018 г.) [1]. Назначение ромиплостима осуществляли в соответствии с одобренной в РФ инструкцией по медицинскому применению препарата и согласно принятой в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) клинической практике. Решение о начале лекарственной терапии основывалось только на медицинских показаниях и мнении врача и не зависело от включения пациента в данную наблюдательную программу.

В рамках исследования проводили оценку качества жизни и слабости до начала терапии ромиплостимом и через 3, 6, и 12 мес. после ее начала. Максимальная длительность наблюдения 1 пациента — 12 мес.

Для оценки качества жизни использовали общий опросник оценки качества жизни RAND SF-36 и специальный опросник оценки качества жизни у больных ИТП FACT-Th6. Для оценки слабости применяли специальный опросник оценки слабости у больных ИТП FACIT-Fatigue, для оценки удовлетворенности лечением — анкету удовлетворенности пациента лечением.

RAND SF-36 является широко распространенным общим опросником оценки качества жизни. Он может использоваться как у здоровых людей, так и у пациентов с хроническими заболеваниями [26], широко применяется в исследованиях у гематологических больных, в т. ч. у пациентов с ИТП [5, 27].

Специальный опросник для оценки качества жизни у больных ИТП FACT-Th6 является модулем к опроснику оценки функций онкологического больного Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), разработанному в Центре исследования результатов лечения (США) [28]. Данный опросник включает 6 вопросов, посвященных специфическим аспектам качества жизни у больных ИТП: ограничению физической и социальной активности, страху кровотечений, беспокойству из-за синяков. Ответы на вопросы представлены в виде шкал Ликерта, которым присваиваются баллы от 0 до 4. После проведения шкалирования опросника FACT-Th6 результат исследования выражают в баллах от 0 до 24. Чем выше балл, тем лучше показатель качества жизни.

Специальный опросник для оценки слабости у больных ИТП FACIT-Fatigue является модулем к опроснику оценки функций онкологического больного

FACT-G [29]. Опросник включает 13 вопросов и предназначен для оценки слабости и проблем, связанных с анемией, у онкологических больных. Ответы на вопросы представлены в виде шкал Ликерта, которым присваиваются баллы от 0 до 5. После проведения шкалирования опросника FACIT-Fatigue результат исследования выражают в баллах от 0 до 52. Чем выше балл, тем меньше слабость и лучше показатель качества жизни. Степень выраженности слабости по опроснику FACIT-Fatigue определяли на основании распределения общего балла по квартилям: высокий уровень слабости — 0–13 баллов (1-й квартиль), относительно высокий уровень слабости — 14–26 баллов (2-й квартиль), относительно низкий уровень слабости — 27–39 баллов (3-й квартиль), низкий уровень слабости — 40–52 балла (4-й квартиль). Изменения слабости считали клинически значимыми (т. е. существенными для пациента), если различия общего балла по опроснику FACIT-Fatigue в разные сроки исследования составляли 5 баллов и более [30].

Для использования русских версий опросников FACT-Th6 и FACIT-Fatigue в настоящем исследовании нами было получено официальное разрешение корпорации FACIT.

Анкета удовлетворенности пациента лечением разработана на основе опросника оценки удовлетворенности лечением Patient Treatment Satisfaction Questionnaire [31], который прошел языковую адаптацию и валидацию в России. С помощью данной анкеты можно оценить удовлетворенность эффектом лечения, удобство и общую удовлетворенность проводимым лечением. Ответы на каждый вопрос представляют собой шкалы Ликерта из 7 пунктов (1 — полная неудовлетворенность/полное неудобство, 7 — максимальная удовлетворенность/максимальное удобство).

Группу сравнения составили условно здоровые респонденты из базы популяционного исследования качества жизни, соответствующие основной группе больных по полу и возрасту.

Врачи-исследователи на основании историй болезни пациентов, включенных в исследование, собирали информацию о заболевании и лечении до начала терапии ромиплостимом, через 3, 6, и 12 мес. после ее начала (социодемографическую информацию — до начала лечения ромиплостимом, клиническую информацию — до начала и в процессе лечения ромиплостимом), которую указывали в бланке индивидуальной регистрационной карты (ИРК) пациента.

Ответ на терапию оценивали согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ИТП [1]. В ходе анализа определяли, кроме того, долю больных, которые достигли полного ответа на протяжении терапии ромиплостимом (при достижении уровня тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$), и время до достижения ответа. Время до достижения ответа — это длительность периода от начала терапии ромиплостимом до регистрации первого ответа.

Анализ безопасности включал информацию о частоте и степени тяжести всех нежелательных явлений (НЯ), включая серьезные НЯ в каждой точке исследования. Для оценки НЯ использовали шкалу токсичности NCI CTCAE, версия 4.0 [32]. Пациенты не заполняли специальные формы для регистрации НЯ; информацию о НЯ анализировали на основании ИРК.

Дополнительно для изучения осведомленности врачей о проблеме слабости у больных ИТП исследователи заполняли цифровую оценочную шкалу (ЦОШ) слабости в составе ИРК в каждой точке исследования. При определении значимых изменений слабости по ЦОШ основывались на подходе, предусматривающем расчет стандартного отклонения для разницы средних показателей слабости на двух сроках наблюдения [33]. Согласно полученным расчетам, 1 балл по ЦОШ соответствовал минимально значимому изменению слабости. Анализировали долю больных, которые имели клинически значимые изменения слабости на основании оценок пациентом и врачом по данным FACIT-Fatigue и ЦОШ соответственно.

Статистический анализ

Описательная статистика для непрерывных данных представлена в виде количества наблюдений в группе, средних арифметических значений и стандартных отклонений, медианы, диапазона, межквартильного интервала (МКИ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ); для категориальных переменных — в виде частот и процентных долей. Характер распределения данных анализировали с помощью тестов Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Сравнение показателей в группах проводили с помощью непараметрического парного критерия Манна—Уитни. Анализ изменений качества жизни и слабости в процессе терапии выполняли с помощью метода обобщенных оценочных уравнений (Generalized Estimating Equations, GEE). Длительность времени до достижения ответа определяли с помощью метода Каплана—Мейера. Все тесты являются двусторонними, уровень статистической значимости соответствует $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с помощью пакета прикладных программ SPSS 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных хронической ИТП

В исследование включено 60 пациентов с хронической ИТП из 17 ЛПУ Российской Федерации. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил 51,9 года, 70 % — женщины. Медиана длительности заболевания составила 2 года 1 мес. (МКИ 13,4–49 мес.). Медиана количества тромбоцитов до начала терапии ромиплостимом — $18,5 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ $10,8\text{--}22,3 \times 10^9/\text{л}$). Геморрагический синдром при включении в исследование имелся у подавляющего большинства больных (90 %). Ромиплостим назначался больным с исходным числом тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ или с более высоким уровнем при проявлениях кровоточивости. У большинства (71,7 %) больных была сопутствующая патология. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались следующие: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь ($n = 24$), другая сердечно-сосудистая патология ($n = 13$), заболевания желудочно-кишечного тракта ($n = 18$), сахарный диабет ($n = 11$), другая эндокринная патология ($n = 5$), заболевания мочеполовой системы ($n = 9$), заболевания суставов ($n = 8$).

Таблица 1. Общая характеристика больных хронической ИТП ($n = 60$)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Средний возраст \pm стандартное отклонение, лет	51,9 \pm 15,4
Медиана (диапазон) возраста, лет	48 (25–85)
Возраст > 60 лет	22 (36,7)
Возрастные группы, лет	
18–29	3 (5,0)
30–39	12 (20,0)
40–49	16 (26,7)
50–59	6 (10,0)
60–69	15 (25,0)
70–79	6 (10,0)
80–89	2 (3,3)
Соотношение мужчин/женщин	18 (30,0)/42(70,0)
Медиана (МКИ) длительности заболевания на момент включения в исследование, мес.	25,1 (13,4–49,0)
Количество тромбоцитов на момент включения в исследование	
< $30 \times 10^9/\text{л}$	51 (85,0)
$\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	9 (15,0)
Резистентная ИТП*	47 (78,3)
Тяжелое течение ИТП**	48 (80,0)
Выполнена спленэктомия	4 (6,7)
Геморрагический синдром в анамнезе	
Нет	2 (3,3)
Есть	58 (96,7)
Степень ИТП по ВОЗ	
I	26 (44,8)
II	25 (43,2)
III	6 (10,3)
IV	1 (1,7)
Геморрагический синдром на момент включения в исследование	54 (90,0)
Сопутствующая патология	
Нет	17 (28,3)
Есть	43 (71,7)

ИТП — иммунная тромбоцитопения; МКИ — межквартильный интервал.
* К резистентной форме ИТП относили случаи отсутствия или потери ответа после ≥ 2 курсов лекарственной терапии, требующие возобновления лечения.

** К тяжелой ИТП относили случаи, сопровождавшиеся симптомами кровотечения в дебюте заболевания и потребовавшие назначения терапии, или случаи возобновления кровотечений с необходимостью проведения дополнительных лечебных мероприятий, повышающих число тромбоцитов, или увеличения дозировки используемых лекарственных средств.

Из общего числа 29 (48,3 %) пациентов получили одну линию предшествующего лечения, 26 (43,4 %) — две линии, остальные ($n = 5$; 8,3 %) — три линии и более (3–6). Все пациенты получали ранее гормональную терапию. У 4 (6,7 %) пациентов выполнена спленэктомия. Терапия агонистами рецепторов тромбопоэтинов ранее не проводилась.

Клиническая эффективность и безопасность терапии ромиплостимом у больных хронической ИТП

Ромиплостим применяли в начальной дозе, соответствующей инструкции к препарату. У 2 пациентов в виде исключения начальная доза ромиплостима была выше стандартной. Средняя доза составила 4,5 мкг/кг. Эскалацию дозы допускали в 52 % случаев

**Рис. 1.** Блок-схема исследования
НЯ — нежелательное явление.**Fig. 1.** Study flow diagram
НЯ — adverse event.

до максимально допустимой 10 мкг/кг в зависимости от уровня тромбоцитов на протяжении всего периода лечения. Стабильность дозирования (без эскалации или уменьшения дозы) с 3-го по 12-й месяц терапии имела место у 84 % пациентов.

Из исследования досрочно вышло 6 из 60 больных (рис. 1):

- летальный исход вследствие пневмонии на фоне COVID-19 — 2 пациента;
- отсутствие эффекта терапии — 1 пациент;
- отказ от лечения вследствие непереносимости лечения и НЯ (головная боль) — 1 пациентка;
- отмена терапии при устойчивом ответе на лечение — 1 пациентка;
- потеря ответа по причине отсутствия препарата — 1 пациент.

Ответ на лечение оценивали у всех включенных в исследование пациентов ($n = 60$). Ответ на терапию ромиплостимом достигнут у 98,3 % (59/60) пациентов. Полный ответ получен у 56 (93,3 %) из 60 пациентов. Медиана количества тромбоцитов через 3 мес. после начала терапии ромиплостимом составила $104 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ $75,5\text{--}177,5 \times 10^9/\text{л}$).

Ответ не достигнут у 1 (1,7 %) пациента — мужчины 27 лет с тяжелой резистентной формой ИТП. Ромиплостим с эскалацией дозы препарата до 10 мкг/кг отменен через 28 нед. после начала лечения в связи с отсутствием эффекта, больному выполнена спленэктомия. Через 6 мес. терапии ответ сохранялся у 89,5 % пациентов (51/57). Из 54 пациентов, которые продолжали принимать препарат в течение 12 мес., ответ на лечение сохранялся у 53 (98 %).

Отмена терапии в связи с достижением эффекта зарегистрирована только у 1 пациентки 67 лет. У нее сохранялся стойкий ответ без терапии на протяжении 37 нед. Ни у одного из пациентов, у которых достигнут

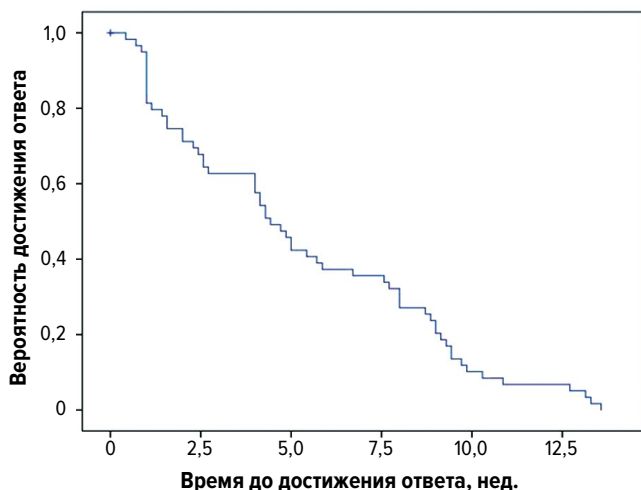


Рис. 2. Кривая Каплана—Мейера, отражающая время до достижения ответа на терапию ромиплостимом ($n = 59$)

Fig. 2. Kaplan-Meier curve showing time to response to romiplostim therapy ($n = 59$)

ответ на лечение, на момент проведения анализа не планировалось прекратить лечение ромиплостимом.

Медиана времени до достижения ответа составила 4,4 нед. (95% ДИ 3,6–5,3 нед.) (рис. 2). В анализ включены пациенты с достигнутым ответом ($n = 59$).

Геморрагический синдром через 3 мес. терапии был полностью купирован у 81 % больных, через 6 мес. — у 93 %. Из 54 пациентов, которые продолжали лечение в течение 12 мес., геморрагический синдром был купирован у 98 %. У всех пациентов, у которых сохранялся геморрагический синдром, его проявления были незначительными (I степени).

НЯ I–II степени, связанные с терапией ромиплостимом, выявлены у 4 (6,7 %) пациенток. Из них 3 пациентки имели тяжелую форму ИТП. В группе с НЯ у 3 пациенток зарегистрировано по 1 НЯ, у 1 — 3 НЯ.

В табл. 2 представлены данные о частоте НЯ, связанных с терапией ромиплостимом, согласно степени по шкале токсичности СТСАЕ v4.0.

Изменения качества жизни, уровня слабости и удовлетворенность терапией ромиплостимом у больных хронической ИТП

До начала терапии ромиплостимом проведен анализ показателей качества жизни у больных хронической ИТП с помощью опросников SF-36 и FACT-Th6, уровня слабости — с помощью опросника FACIT-Fatigue.

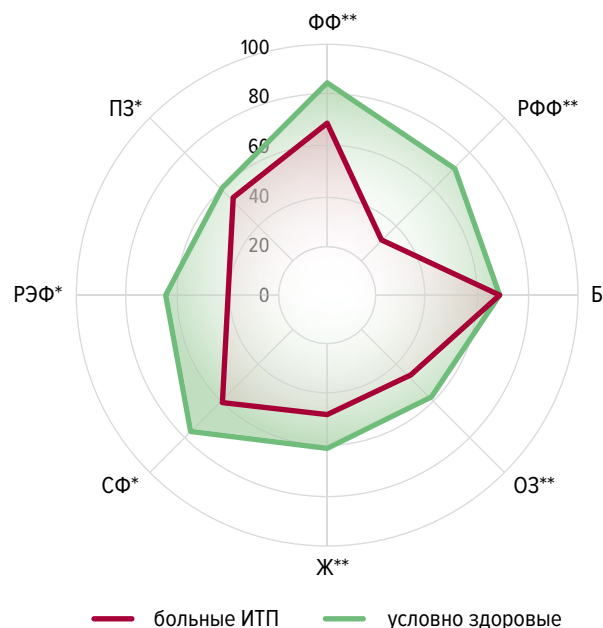


Рис. 3. Профили качества жизни у больных хронической ИТП до начала лечения ромиплостимом и в группе сравнения, сопоставимой по полу и возрасту

Б — боль; Ж — жизнеспособность; ИТП — иммунная тромбоцитопения; ОЗ — общее здоровье; ПЗ — психическое здоровье; СФ — социальное функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ФФ — физическое функционирование.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Fig. 3. Quality of life profiles of patients with chronic ITP prior to romiplostim therapy and in the gender- and age-matched comparison group

Б — pain; Ж — vitality; ИТП — immune thrombocytopenia; ОЗ — general health; ПЗ — mental health; СФ — social functioning; РФФ — role-physical functioning; РЭФ — role-emotional functioning; ФФ — physical functioning.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

На рис. 3 представлены профили качества жизни по опроснику SF-36 у больных до начала терапии ромиплостимом ($n = 59$) и в группе сравнения ($n = 60$).

Как видно на рис. 3, показатели качества жизни у больных хронической ИТП по всем шкалам опросника, кроме боли, были статистически значимо ниже, чем в группе сравнения.

В соответствии с данными опросника FACT-Th6 средний общий показатель качества жизни у больных ИТП до начала терапии ромиплостимом составил $11,3 \pm 5,3$ (медиана 11 баллов, диапазон 0–22 балла) из 24 баллов, максимально возможных по опроснику. На рис. 4 представлено распределение пациентов

Таблица 2. Нежелательные явления в процессе терапии ромиплостимом

НЯ	I степени	II степени	III степени	IV степени	Все НЯ
Артралгия (боль в суставах)	1	—	—	—	1
Миалгия (мышечная боль)	1	—	—	—	1
Покалывания в коже	1	—	—	—	1
Гиперемия в месте инъекций	1	—	—	—	1
Головная боль*	—	1	—	—	1
Слабость	1**	1**	—	—	2

НЯ — нежелательное явление.

* У пациентки с непереносимостью препарата.

** У 1 пациентки регистрировалась слабость I и II степени в разные сроки терапии.

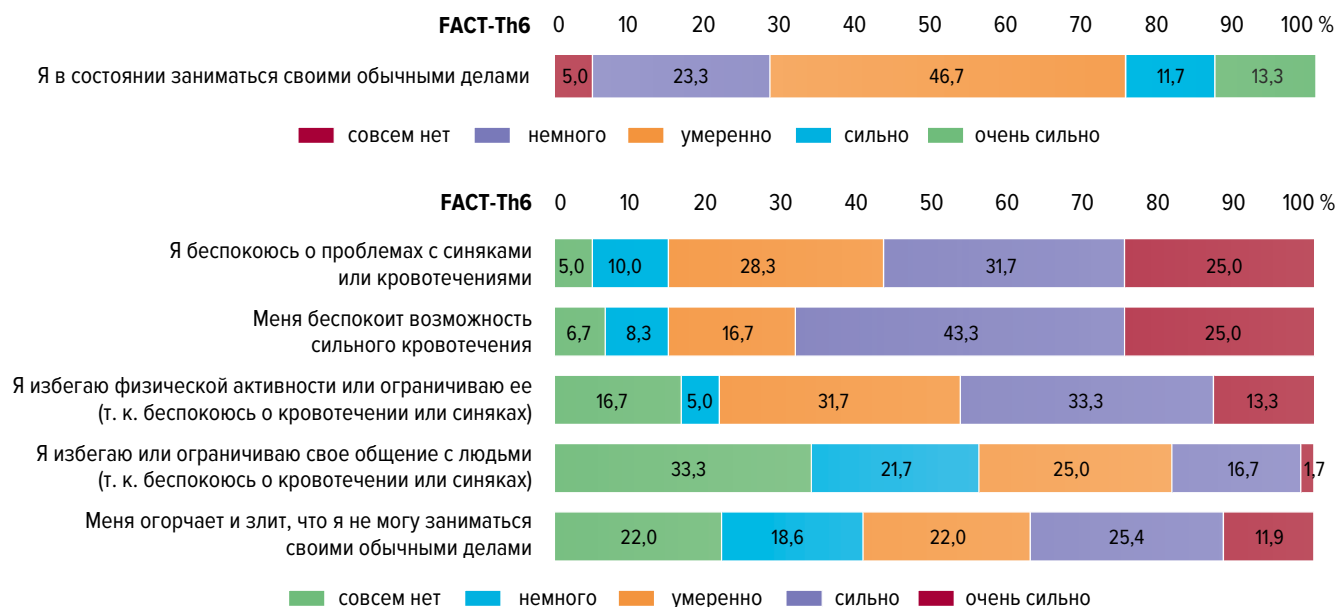


Рис. 4. Распределение пациентов согласно их ответам на вопросы опросника FACT-Th6, касающиеся нарушений разных аспектов качества жизни при хронической ИТП

Fig. 4. Distribution of patients with chronic ITP according to their FACT-Th6 questionnaire responses about different quality of life impairments

согласно их ответам на вопросы опросника FACT-Th6, касающиеся нарушений разных аспектов качества жизни при ИТП.

Как видно на рис. 4, более 50 % пациентов сильно или очень сильно беспокоили вероятность кровотечения (43,3 и 25,0 % соответственно) и проблемы с синяками или кровотечениями (31,7 и 25,0 % соответственно). Кроме того, почти 50 % пациентов сильно или очень сильно ограничивали физическую активность из-за беспокойства о кровотечениях и синяках (33,3 и 13,3 % соответственно). В значительном числе случаев пациентов сильно или очень сильно огорчало, что они не могут заниматься своими обычными делами из-за заболевания (25,4 и 11,9 % соответственно). Существенная доля пациентов сильно или очень сильно избегала или ограничивала свое общение с людьми (25,0 и 16,7 % соответственно).

До начала терапии ромиплостимом средний общий балл слабости по опроснику FACIT-Fatigue составил 33 ± 10 (медиана 32 балла, диапазон 7–49 баллов) из 52 баллов, максимально возможных по опроснику. Высокий или относительно высокий уровень слабости согласно опроснику FACIT-Fatigue (общий балл 0–26) отмечен у 13 (21,7 %) пациентов, низкий или относительно низкий уровень слабости (общий балл 27–52) — у 47 (78,3 %). Согласно ответам на вопросы опросника FACIT-Fatigue, значительная доля пациентов не чувствовала сил (26,7 %), была не в состоянии заниматься своими обычными делами (24,1 %), нуждалась в дневном сне (20 %) и чувствовала себя усталыми (23,3 %).

Анализ изменений показателей качества жизни и слабости в процессе лечения ромиплостимом был проведен через 3, 6 и 12 мес. после начала терапии в сравнении с исходными значениями до ее начала методом GEE с учетом пола, возраста, исходного качества жизни и наличия/отсутствия тяжелой формы ИТП.

Средние скорректированные показатели качества жизни до начала терапии ромиплостимом и через 3, 6

и 12 мес. после ее начала согласно шкалам опросника SF-36 представлены на рис. 5.

Как видно на рис. 5, на всех сроках терапии ромиплостимом наблюдалось статистически значимое улучшение качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 по сравнению с исходными показателями (GEE, $p < 0,001$). Наиболее выраженные положительные изменения показателей качества жизни в течение 12 мес. терапии ромиплостимом зарегистрированы по шкалам ролевого физического функционирования (амплитуда изменений $\Delta 47,3$ балла) и ролевого эмоционального функционирования ($\Delta 38,7$ балла), а также по шкалам жизнеспособности ($\Delta 24,2$ балла) и социального функционирования ($\Delta 22,3$ балла).

Кроме того, на протяжении 12 мес. лечения установлено значимое увеличение общего балла по опроснику FACT-Th6 (GEE, $p < 0,001$), что свидетельствует об улучшении качества жизни (рис. 6).

Согласно опроснику FACIT-Fatigue, установлено значимое увеличение общего балла (уменьшение слабости) в течение 12 мес. терапии ромиплостимом (GEE, $p < 0,001$) по сравнению с показателями до ее начала (рис. 7). При этом через 3, 6 и 12 мес. после начала лечения уменьшалась доля больных, испытывающих значительное влияние слабости на разные аспекты функционирования по сравнению с показателями до начала терапии (табл. 3).

Дополнительно для изучения осведомленности врачей в отношении уровня слабости у больных в процессе лечения анализировали его изменение по оценкам пациентов и врачей. Для этого в разные сроки терапии проводили сравнение доли пациентов, имеющих клинически значимые изменения слабости на основании данных опросника FACIT-Fatigue, заполненного пациентами, и по ЦОШ слабости, заполненной врачами. В табл. 4 представлено распределение пациентов согласно клинически значимым изменениям слабости в разные сроки лечения ромиплостимом по сравнению

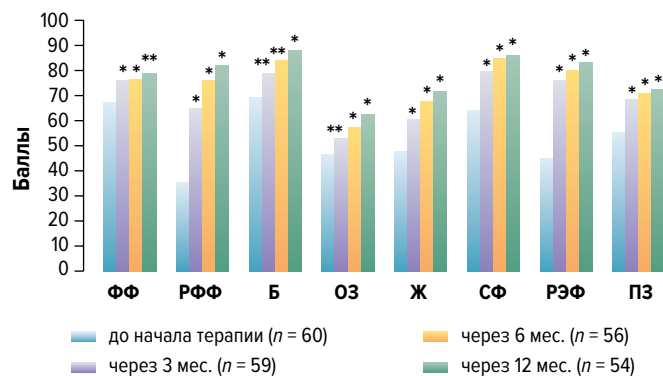


Рис. 5. Скорректированные средние показатели качества жизни у больных хронической ИТП до начала лечения ромиплостимом и через 3, 6, 12 мес. после его начала согласно опроснику SF-36 Б — боль; Ж — жизнеспособность; ОЗ — общее здоровье; ПЗ — психическое здоровье; СФ — социальное функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ФФ — физическое функционирование.

* $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ — статистически значимое улучшение качества жизни по сравнению с исходным показателем до начала терапии.

Fig. 5. The adjusted mean quality of life scores in patients with chronic ITP prior to romiplostim therapy vs. 3, 6, and 12 months after the start of treatment according to the SF-36 questionnaire

Б — pain; Ж — vitality; ОЗ — general health; ПЗ — mental health; СФ — social functioning; РФФ — role-physical functioning; РЭФ — role-emotional functioning; ФФ — physical functioning.

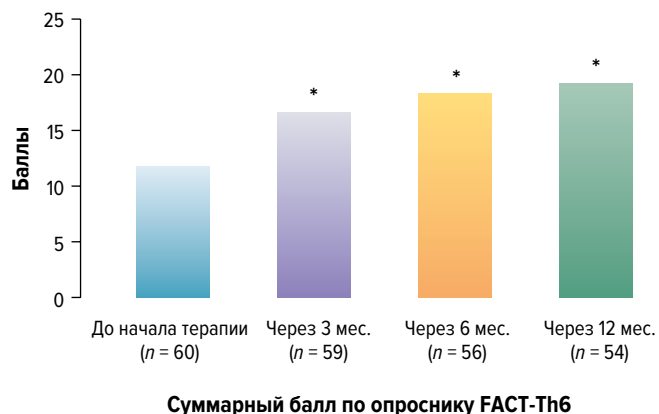
* $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ — significant improvement of quality of life compared to the baseline score prior to therapy.

с исходным уровнем по оценкам пациентов (опросник FACIT-Fatigue) и оценкам врачей (ЦОШ слабости).

Согласно данным табл. 4, выявлены некоторые расхождения в оценке изменений слабости между врачами и пациентами на всех сроках терапии ромиплостимом. По оценке врачей, через 3, 6 и 12 мес. терапии клинически значимое уменьшение слабости наблюдалось у большего числа пациентов, чем по оценке самих больных. Особое значение имеет информация о клинически значимом усилении слабости у пациентов в процессе терапии. Оно может быть связано с течением заболевания и недостаточным эффектом лечения или обусловлено побочными эффектами ромиплостима. Клинически значимое усиление слабости по оценкам больных отмечено у 5 пациентов через 3 мес. лечения, у 6 — через 6 мес. и у 3 — через 12 мес. При этом оценка врачей не во всех случаях совпала с мнением пациентов. Так, через 3 мес. лечения из числа пациентов, у которых нарастала слабость, врачи отметили клинически значимое усиление слабости только у 1 из 5 (у 3 — уменьшение слабости, у 1 — отсутствие изменений), через 6 мес. лечения — у 3 из 6 (у 1 — уменьшение слабости, у 2 — отсутствие изменений), через 12 мес. лечения — у 1 из 3 пациентов (у 2 — уменьшение слабости).

Анализ данных удовлетворенности лечением показал, что подавляющее большинство пациентов (85 %) удовлетворены. Распределение пациентов согласно уровню разных аспектов удовлетворенности лечением ромиплостимом через 3, 6 и 12 мес. после его начала представлено в табл. 5.

Неудовлетворенность лечением, отмеченная в разные сроки терапии у 9 пациентов с резистентной и/или тяжелой формой ИТП, в большинстве случаев



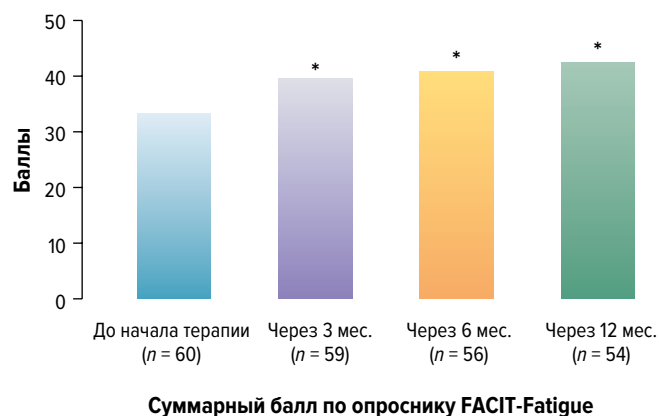
Суммарный балл по опроснику FACT-Th6

Рис. 6. Скорректированные средние показатели качества жизни у больных хронической ИТП до начала лечения ромиплостимом и через 3, 6, 12 мес. после его начала согласно опроснику FACT-Th6

* $p < 0,001$ — статистически значимое улучшение качества жизни по сравнению с исходным показателем.

Fig. 6. The adjusted mean quality of life scores in patients with chronic ITP prior to romiplostim therapy vs. 3, 6, and 12 months after the start of treatment according to the FACT-Th6 questionnaire

* $p < 0,001$ — significant improvement of quality of life compared to the baseline score.



Суммарный балл по опроснику FACIT-Fatigue

Рис. 7. Скорректированные средние показатели слабости у больных хронической ИТП до начала лечения ромиплостимом и через 3, 6, 12 мес. после его начала согласно опроснику FACIT-Fatigue

* $p < 0,001$ — статистически значимое улучшение качества жизни по сравнению с исходным показателем.

Fig. 7. The adjusted mean fatigue scores in patients with chronic ITP prior to romiplostim therapy vs. 3, 6, and 12 months after the start of treatment according to the FACIT-Fatigue questionnaire

* $p < 0,001$ — significant improvement of quality of life compared to the baseline score.

была связана с объективными причинами (недостаточным ответом на лечение, временным отсутствием препарата, НЯ).

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках многоцентрового наблюдательного проспективного исследования в условиях реальной клинической практики изучены эффективность и безопасность терапии ромиплостимом в отечественной популяции

Таблица 3. Аспекты жизни у больных хронической ИТП, на которые слабость оказывала значительное влияние до начала и в разные сроки терапии ромиплостимом

Аспекты жизни, на которые влияет слабость	Число пациентов, испытывающих значительное влияние слабости, n (%)			
	До начала лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Я чувствую себя утомленным(ой)	11 (18,3)	6 (10,2)	6 (10,5)	1 (1,8)
Я чувствую слабость во всем теле	11 (18,3)	5 (8,5)	5 (8,8)	2 (3,6)
Я чувствую себя вялым(ой)	9 (15,3)	5 (8,5)	4 (7,0)	2 (3,6)
Я чувствую себя усталым(ой)	14 (23,3)	5 (8,5)	6 (10,7)	2 (3,6)
Из-за усталости мне трудно приняться за что-либо	9 (15,3)	3 (5,1)	5 (8,8)	1 (1,8)
Из-за усталости мне трудно закончить начатые дела	10 (16,7)	3 (5,1)	4 (7,0)	1 (1,9)
У меня нет сил	16 (26,7)	9 (15,3)	6 (10,7)	5 (9,1)
Я не в состоянии заниматься своими обычными делами	14 (24,1)	8 (13,6)	4 (7,0)	3 (5,5)
Я нуждаюсь в дневном сне	12 (20,0)	3 (5,1)	7 (12,5)	5 (9,1)
Из-за усталости я не ем	1 (1,7)	4 (6,8)	2 (3,6)	1 (1,8)
Мне нужна помощь в обычных делах	3 (5,0)	3 (5,1)	1 (1,8)	0 (0)
Меня расстраивает то, что из-за усталости я не могу делать то, что хотел(а) бы	13 (21,7)	6 (10,2)	5 (8,8)	3 (5,5)
Из-за усталости я вынужден(а) меньше общаться с людьми	10 (16,7)	4 (6,8)	4 (7,0)	1 (1,8)

Таблица 4. Распределение пациентов согласно клинически значимому изменению уровня слабости в разные сроки терапии ромиплостимом по оценкам пациентов (опросник FACIT-Fatigue) и врачей (ЦОШ слабости)

Характер изменений выраженности слабости	Изменения слабости по FACIT-Fatigue, n (%)			Изменения слабости по ЦОШ, n (%)		
	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Клинически значимое уменьшение слабости	32 (54,2)	36 (63,2)	37 (67,3)	42 (71,2)	41 (71,9)	47 (85,5)
Клинически значимое усиление слабости	5 (8,5)	6 (10,5)	3 (5,5)	8 (13,6)	5 (8,8)	2 (3,6)
Отсутствие изменений уровня слабости	22 (37,3)	15 (26,3)	15 (27,3)	9 (15,3)	11 (19,3)	6 (10,9)

ЦОШ — цифровая оценочная шкала.

Таблица 5. Распределение больных хронической ИТП согласно уровню разных аспектов удовлетворенности лечением ромиплостимом через 3, 6 и 12 мес. после его начала

Уровень удовлетворенности	Пациенты, удовлетворенные тем, как препарат/лечение снимает имеющиеся симптомы заболевания, n			Пациенты, отметившие удобство использования препарата, n			Пациенты, удовлетворенные препаратом/лечением в целом, n		
	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Крайне не удовлетворен(а)	0	1	1	0	0	0	1	0	0
Очень не удовлетворен(а)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Не удовлетворен(а)	5	5	2	3	3	2	4	6	4
Скорее удовлетворен(а)	10	3	7	22	9	10	8	2	5
Удовлетворен(а)	20	10	12	28	21	18	30	12	11
Очень удовлетворен(а)	16	25	18	3	10	11	10	24	20
Крайне удовлетворен(а)	7	11	14	3	12	13	6	11	14
Нет данных	1	1	0	1	1	0	1	1	0

больных хронической ИТП на основании клинических характеристик и оценок, данных пациентами.

В целом полученные результаты, характеризующие клинический эффект лечения ромиплостимом, соответствуют данным других российских наблюдательных исследований [34–36]. Отметим, что характеристики ответа на терапию ромиплостимом оказались выше описанных в указанных исследованиях. В нашем исследовании общий ответ на терапию ромиплостимом составил 98,3 % (59/60). Полный ответ достигнут у 93,3 % пациентов. Однако через 6 мес. терапии ответ сохранялся у 89,5 % пациентов. При этом геморрагический синдром был полностью купирован через 3 мес. терапии у 81 % больных, через 6 мес. — у 93 %. Эти результаты сопоставимы с данными других исследо-

ваний, выполненных в условиях реальной клинической практики [37, 38]. Медиана времени до достижения ответа составила 4,4 нед. (95% ДИ 3,6–5,3 нед.). Время до достижения ответа — около 1 мес., что сопоставимо с данными других исследований. При этом медиана количества тромбоцитов через 3 мес. лечения увеличилась в 5 раз (104 vs $18,5 \times 10^9/\text{л}$). Ромиплостим характеризуется благоприятным профилем безопасности. НЯ I–II степени, связанные с препаратом, зарегистрированы только у 4 (6,7 %) пациентов и соответствовали наиболее часто описанным в других исследованиях ромиплостима [17, 19, 35–37].

Отметим, что на момент завершения исследования у 1 пациентки со стойким ответом лечение было прекращено (СТОП-терапия). Все другие пациенты, у которых

достигнут ответ, продолжали лечение ромиплостимом. Это свидетельствует, с одной стороны, о доступности современной эффективной терапии для данной категории пациентов, а с другой — предполагает дальнейшее изучение длительности ответа и тактики специалистов по отмене лечения в условиях реальной клинической практики. К ограничениям исследования, не позволяющим провести более глубокий анализ динамики ответа на лечение, следует отнести непродолжительный срок наблюдения за пациентами и недостаточный контроль изменения количества тромбоцитов, а также отсутствие данных по титрованию дозы препарата.

Важная отличительная особенность и преимущество данной работы — изучение эффекта терапии с учетом информации, полученной напрямую от пациентов, на основании данных о качестве их жизни. Это исследование впервые позволило изучить разные аспекты качества жизни, а также вопросы, связанные со слабостью, в отечественной популяции больных ИТП с использованием стандартизованных опросников. Результаты исследования свидетельствуют, что уже через 3 мес. после начала терапии показатели качества жизни по всем шкалам общего опросника SF-36 и специального опросника FACT-Tn6 существенно улучшились и продолжали оставаться на высоком уровне в процессе лечения. Наиболее выраженное улучшение отмечено по шкалам ролевого функционирования: зарегистрировано увеличение показателей в 2–3 раза по сравнению с исходными значениями. Уровень слабости также значимо снизился уже через 3 мес. лечения ромиплостимом. Такая тенденция сохранялась на протяжении последующих сроков терапии. Полученные результаты сопоставимы с данными других клинических исследований [20, 21] и свидетельствуют о возвращении пациентов к полноценной жизни благодаря проведенному лечению, уменьшению психологических проблем, связанных с ограничениями из-за болезни, преодолению проблемы слабости, улучшению социальной и семейной активности.

Отдельного внимания заслуживают данные, которые мы получили при оценке слабости у пациентов их лечащими врачами с помощью ЦОШ и сопоставлении их с оценками самих больных согласно опроснику FACIT-Fatigue. Выявленные расхождения в оценках слабости пациентами и врачами свидетельствуют о необходимости учета мнения больного в отношении проблем, связанных с хронической ИТП и проводимым лечением. Мы продемонстрировали информативность применения опросника оценки слабости при ведении пациентов данного профиля. Отметим также, что проблема слабости у больных ИТП, в т. ч. при лечении ромиплостимом, требует дальнейшего исследования с учетом различных клинических факторов. Изучение закономерностей и особенностей развития слабости у пациентов с хронической ИТП позволит расширить понимание течения этого заболевания и может способствовать в дальнейшем разработке новых подходов по эффективной медицинской помощи пациентам этой группы для максимального поддержания качества их жизни.

Дополнительно заметим, что подавляющее большинство пациентов были удовлетворены получаемым лечением, а также указали, что терапия была

удобной. Неудовлетворенность лечением, отмеченная в разные сроки терапии у 9 пациентов с резистентной и/или тяжелой формой ИТП, в большинстве случаев была связана с объективными причинами.

Таким образом, результаты настоящего многоцентрового наблюдательного исследования в условиях реальной клинической практики свидетельствуют о том, что терапия ромиплостимом у больных ИТП характеризуется высокой клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности, а также приводит к значительному улучшению качества жизни пациентов при существенном снижении уровня слабости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в условиях реальной клинической практики проведена комплексная оценка эффективности терапии ромиплостимом в отечественной популяции пациентов с хронической ИТП.

Продемонстрирована высокая эффективность терапии ромиплостимом. Общий ответ на лечение составил 98,3 %, полный ответ получен у 93,3 % пациентов. Медиана времени до достижения ответа составила 4,4 нед. Зарегистрированные НЯ соответствуют опубликованным в литературе данным и свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности ромиплостима в рутинной клинической практике.

Терапия ромиплостимом у больных хронической ИТП сопровождается выраженной положительной динамикой качества жизни и значительным уменьшением слабости. Подавляющее большинство пациентов (85 %) были удовлетворены лечением.

Применение ромиплостима в реальной клинической практике у больных хронической ИТП продемонстрировало, что терапия является эффективной и безопасной как на основании клинических данных, так и по оценкам самих пациентов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено Межнародным центром исследования качества жизни (спонсор исследования) при финансовой поддержке компании «Амджен».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Т.И. Ионова, Т.П. Никитина.

Сбор и обработка данных: Д.Г. Шерстнев, Е.В. Льюрова, М.М. Панкрашкина, Л.А. Муха, Е.Е. Маркова, Н.В. Новицкая, Т.Н. Бабаева, Н.Б. Булиева, Г.Б. Кучма, Е.А. Андреевская, Е.Е. Зинина, М.В. Фролова, К.Б. Тризна, И.Л. Шестопалова, Т.В. Шнейдер, С.А. Волкова, С.Г. Захаров, И.Е. Соловьева, А.А. Кучин, Л.Б. Хворостенко.

Предоставление материалов исследования: В.В. Птушкин, О.Ю. Виноградова, Т.В. Шелехова,

А.В. Пройдаков, Т.И. Поспелова, И.И. Мулина, А.А. Мясников.

Анализ и интерпретация данных: Т.И. Ионова, С.В. Грицаев, Т.П. Никитина, Н.М. Порфирьева.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меликян А.Л., Пустовал Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2018 г.) [электронный документ]. Доступно по: https://nprngo.ru/uploads/media_document/283/5eb37419-9276-4e9a-b075-0e26a788f623.pdf. Ссылка активна на 20.10.2022.
2. Melikyan AL, Pustoval EI, Tsvetaeva NV, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults (edition 2018). (Internet) Available from: https://nprngo.ru/uploads/media_document/283/5eb37419-9276-4e9a-b075-0e26a788f623.pdf. Accessed 20.10.2022. (In Russ)
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386–93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
4. Vianelli N, Auteri G, Buccisano F, et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Ann Hematol*. 2022;101:963–78. doi: 10.1007/s00277-022-04786-y.
5. Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:369–84. doi: 10.2147/PROM.S140932.
6. Efficace F, Mandelli F, Fazi P, et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *Am J Hematol*. 2016;91(10):995–1001. doi: 10.1002/ajh.24463.
7. Tarniceriu CC, Rudeanu SA, Delianu C, et al. Quality of Life Today in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(Suppl 1): Abstract PB1479.
8. Cooper N, Kruse A, Kruse C, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): Impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol*. 2021;96(2):199–207. doi: 10.1002/ajh.26036.
9. Kruse C, Kruse A, DiRaimo J. Immune thrombocytopenia: the patient's perspective. *Ann Blood*. 2021;6:9. doi: 10.21037/aob-20-57.
10. Newton JL, Reese JA, Watson SI, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2011;86(5):420–9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01587.x.
11. Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015;170(2):141–9. doi: 10.1111/bjh.13385.
12. Yang R, Yao H, Lin L, et al. Health-Related Quality of Life and Burden of Fatigue in Chinese Patients with Immune Thrombocytopenia: A Cross-Sectional Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(1):104–11. doi: 10.1007/s12288-019-01124-7.
13. Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):568–75. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.568.
14. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829–66. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
15. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGH, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41(Suppl 5):1–30. doi: 10.1159/000492187.
16. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. (Internet) Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf. (accessed 20.10.2022).
17. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:79. doi: 10.1186/1477-7525-4-79.
18. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395–403. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
19. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161–71. doi: 10.1182/blood-2008-04-150078.
20. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1889–99. doi: 10.1056/NEJMoa1002625.
21. Cooper N, Terronni I, Newland A. The efficacy and safety of romiplostim in adult patients with chronic immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2012;3(5):291–8. doi: 10.1177/2040620712453596.
22. George JN, Mathias SD, Go RS, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol*. 2008;144(3):409–15. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07464.x.
23. Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, et al. Health-related quality of life in non-splenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol*. 2012;87(5):558–61. doi: 10.1002/ajh.23163.
24. Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, et al. Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health*. 2011;14(1):90–6. doi: 10.1016/j.jval.2010.10.017.
25. Rovo A, Cantoni N, Samii K, et al. Real-world impact of primary immune thrombocytopenia and treatment with thrombopoietin receptor agonists on quality of life based on patient-reported experience: Results from a questionnaire conducted in Switzerland, Austria, and Belgium. *PLoS ONE*. 2022;17(4):e0267342. doi: 10.1371/journal.pone.0267342.
26. Caocci G, Efficace F, Mulas O, et al. Health-related quality of life profile of patients with immune thrombocytopenia in the real life is impaired by splenectomy. *Ann Hematol*. 2022;101(4):749–54. doi: 10.1007/s00277-021-04750-2.
27. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life, Santa Monica, Calif.: RAND Corporation, MR-162-RC, 1995. (Internet) Available from: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR162.html (accessed 20.10.2022).
28. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, et al. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(10):2767–76. doi: 10.1185/03007990802377461.
29. Cella D, Beaumont JL, Webster KA, et al. Measuring the concerns of cancer patients with low platelet counts: the Functional Assessment of Cancer Therapy–Thrombocytopenia (FACT-Th) questionnaire. *Support Care Cancer*. 2006;14(12):1220–31. doi: 10.1007/s00520-006-0102-1.
30. Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(2):63–74. doi: 10.1016/s0885-3924(96)00274-6.
31. Cella D, Johansson P, Ueda Y, et al. Clinically Important Difference for the FACIT-Fatigue Scale in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Derivation from International PNH Registry Patient Data. *Blood*. 2021;138(1):1952. doi: 10.1182/blood-2021-153127.
32. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:12. doi: 10.1186/1477-7525-2-12.
33. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4) Version 4.0. (Internet) Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (accessed 20.10.2022).
34. Mouelhi Y, Jouve E, Castelli C, et al. How is the minimal clinically important difference established in health-related quality of life instruments? Review of anchors and methods. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):136. doi: 10.1186/s12955-020-01344-w.
35. Зотова И.И., Грицаев С.В., Шилова Е.Р. и др. Агонисты рецептора тромбозтина в лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении): эффективность и безопасность в повседневной клинической практике. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(1):93–100. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-93-100.
36. [Zotova II, Gritsaev SV, Shilova ER, et al. Thrombopoietin Receptor Agonists in Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (Primary Immune Thrombocytopenia): Efficacy and Safety in Everyday Clinical Practice. *Clinical oncohematology*. 2017;10(1):93–100. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-93-100. (In Russ)]
37. Птушкин В.В., Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М. и др. Агонисты рецептора тромбозтина в лечении хронической резистентной первичной иммунной тромбоцитопении: эффективность и безопасность в повседневной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2018;90(7):70–6. doi: 10.26442/terarkh201890770-76.
38. [Ptushkin VV, Vinogradova OYu, Pankrashkina MM, et al. Thrombopoietin Receptor Agonists in the Treatment of Chronic Resistant Primary Immune Thrombocytopenia: Efficacy and Safety Data in Real Clinical Practice. *Терапевтический архив*. 2018;90(7):70–6. doi: 10.26442/terarkh201890770-76. (In Russ)]
39. Контневский И.Н., Голеньков А.К. Эффективность агонистов тромбозтиновых рецепторов: ромиплошим, элтромбопаг у больных с рецидивирующей первичной иммунной тромбоцитопенией. *Вестник гематологии*. 2019;15(4):8–13. [Kontnevskii IN, Golenkov AK. Efficacy of thrombopoietin receptor agonists romiplostim, eltrombopag in patients with relapsed primary immune thrombocytopenia. *Vestnik gematologii*. 2019;15(4):8–13. (In Russ)]
40. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;161(3):411–23. doi: 10.1111/bjh.12260.
41. Forsythe A, Schneider J, Pham T, et al. Real-world evidence on clinical outcomes in immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists. *J Comp Eff Res*. 2020;9(7):447–57. doi: 10.2217/cer-2019-0177.