

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

AUTOIMMUNE DISEASES

Первичная иммунная тромбоцитопения и агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: возможности отмены лечения при достижении стабильного полного тромбоцитарного ответа

Primary Immune Thrombocytopenia and Thrombopoietin Receptor Agonists: Feasibilities of Treatment Discontinuation upon Achieving Stable Complete Platelet Response

О.Ю. Виноградова^{1,2,3}, М.М. Панкрашкина¹,
А.Л. Неверова¹, М.В. Черников¹, Л.А. Муха¹,
Д.И. Шихбабаева¹, В.В. Птушкин^{1,2,3,4}

OYu Vinogradova^{1,2,3}, MM Pankrashkina¹, AL Neverova¹,
MV Chernikov¹, LA Mukha¹, DI Shikhbabaeva¹,
VV Ptushkin^{1,2,3,4}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ»,
2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

¹ SP Botkin City Clinical Hospital,
5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² ФГБУ «НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им.
Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1,
Москва, Российская Федерация, 117997

² Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela ul., Moscow, Russian
Federation, 117997

³ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

³ NI Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного про-
фессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная,
д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Оценить стабильность клинической ремиссии у пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) после отмены агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОр).

Aim. To assess the stability of clinical remission in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) after withdrawal of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs).

Материалы и методы. В исследование включено 456 пациентов с первичной ИТП, получавших аТПОр во второй и последующих линиях терапии. Полный тромбоцитарный ответ (ТО) достигнут у 338 пациентов, терапия прекращена у 116 из них. В настоящем проспективном клиническом исследовании, которое стартовало в 2014 г., проанализированы данные этих 116 пациентов. Среди них было 27 (23 %) мужчин и 89 (77 %) женщин. Медиана возраста пациентов ко времени начала терапии аТПОр составила 60 лет (диапазон 13–87 лет), при постановке диагноза ИТП — 52 года (диапазон 1–80 лет).

Materials & Methods. The study enrolled 456 patients with primary ITP who received second- and subsequent-line TPO-RA treatment. Complete platelet response (PR) was achieved in 338 patients, the therapy was discontinued in 116 of them. The present prospective clinical study started in 2014 and focused on the data of these 116 patients. Among them, there were 27 (23 %) men and 89 (77 %) women. By the time of TPO-RA therapy onset, the median age of the patients was 60 years (range 13–87 years), on ITP diagnosis date it was 52 years (range 1–80 years).

Результаты. Ко времени анализа данных после отмены аТПОр ТО сохранялся у 59 % больных. Медиана длительности ТО после отмены аТПОр составила 230 нед. Статистически значимых различий в показателе выживаемости без потери ТО после отмены аТПОр у пациентов, получавших ромиплостим или элтромбопаг, не отмечено. В настоящем исследовании максимальная длительность периода ТО достигла 9,5 года. Промежуточная оценка статуса ТО проводилась на сроке 3, 6, 12, 24 и 30 мес. после отмены аТПОр. Этот показатель составил 99, 94, 83, 72 и 70 % соответственно. Количество линий предшествующей терапии статистически значимо влияло на показатель выживаемости без по-

Results. By the time of data analysis, 59 % of patients sustained PR after TPO-RA withdrawal. The median PR duration after TPO-RA withdrawal was 230 weeks. Romiplostim and eltrombopag recipients showed no significant differences in the survival rates without PR-loss after TPO-RA withdrawal. In the present study, the maximum PR duration achieved 9.5 years. The mid-term assessment of PR status was carried out in 3, 6, 12, 24, and 30 months after TPO-RA withdrawal and showed 99 %, 94 %, 83 %, 72 %, and 70 %, respectively. The number of previous therapy lines significantly affected the survival rates without PR-loss ($p = 0.011$). The age of patients, prior splenectomy, TPO-RA treatment duration, time to different PR levels on therapy, PR duration on TPO-RA therapy, and platelet count upon TPO-RA withdrawal showed no significant effect on this parameter. After PR-loss, TPO-RAs

тери ТО ($p = 0,011$). Возраст пациентов, спленэктомия в анамнезе, длительность терапии аТПОр, время достижения разного уровня ТО при терапии, длительность периода ТО при применении аТПОр, количество тромбоцитов при отмене аТПОр не оказывали статистически значимого влияния на этот показатель. После потери ТО аТПОр повторно назначены у 31 (27 %) пациента. Повторный ТО удалось получить у 26 (84 %) из них.

Заключение. Применение аТПОр позволяет добиться у части пациентов с первичной ИТП многолетней ремиссии без терапии. У 59 % больных с полным ТО после прекращения лечения ТО сохранялся от 3 мес. до 9,5 года. Стойкий ТО после отмены аТПОр статистически значимо коррелировал только с одним из всего широкого спектра изученных нами прогностических параметров — с количеством линий предшествующей терапии.

Ключевые слова: первичная иммунная тромбоцитопения, ИТП, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, ромиплостим, элтромбопаг.

Получено: 30 июня 2023 г.

Принято в печать: 15 сентября 2023 г.

Для переписки: Анна Леонидовна Неверова, канд. биол. наук, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284; тел.: +7(916)015-65-49; e-mail: anyuta6549@yandex.ru

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л. и др. Первичная иммунная тромбоцитопения и агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: возможности отмены лечения при достижении стабильного полного тромбоцитарного ответа. Клиническая онкогематология. 2023;16(4):413–25.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-413-425

were administered again to 31 (27 %) patients. Repeated PR was achieved in 26 (84 %) of them.

Conclusion. TPO-RA administration yields multi-year off-treatment remission in some patients with primary ITP. Upon therapy discontinuation, 59 % of patients with complete PR sustained PR for 3 months to 9.5 years. Stable PR after TPO-RA withdrawal significantly correlated with only one of the studied prognostic parameters, i.e., the number of previous therapy lines.

Keywords: primary immune thrombocytopenia, ITP, thrombopoietin receptor agonists, romiplostim, eltrombopag.

Received: June 30, 2023

Accepted: September 15, 2023

For correspondence: Anna Leonidovna Neverova, PhD in Biology, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; Tel.: +7(916)015-65-49; e-mail: anyuta6549@yandex.ru

For citation: Vinogradova OYu, Pankrashkina MM, Neverova AL, et al. Primary Immune Thrombocytopenia and Thrombopoietin Receptor Agonists: Feasibilities of Treatment Discontinuation upon Achieving Stable Complete Platelet Response. Clinical oncohematology. 2023;16(4):413–25. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-413-425

ВВЕДЕНИЕ

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированным снижением содержания тромбоцитов, в ряде случаев сопровождается геморрагическим синдромом различной степени выраженности со значительным риском кровотечений [1, 2] и ухудшением качества жизни [3].

Традиционно основным патогенетическим механизмом развития ИТП считают выработку аутоиммунных антител к гликопротеинам мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов с последующим разрушением тромбоцитов, а также снижением их продукции за счет повреждения мегакариоцитов [4]. При ИТП, как и при других аутоиммунных заболеваниях, происходит потеря иммунной толерантности. В исследованиях, посвященных иммунным нарушениям при ИТП, показано возникновение сдвига в сторону провоспалительного ответа с увеличением количества Т-хелперов, продуцирующих интерлейкин-17, и одновременным снижением числа регуляторных В- и Т-клеток [5]. Наряду с этими процессами индуцируется апоптоз мегакариоцитов [6].

Лечение первичной ИТП направлено в первую очередь на предотвращение кровотечений. Российские клинические рекомендации, аналогично европейским и американским, предлагают в первой линии терапии использовать глюкокортикостероиды (ГКС), при остром кровотечении — внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) [7]. В качестве третьей линии терапии чаще применяются более агрессивные методы лечения, включая спленэктомию. Возможную альтернативу спленэктомии составляют иммуносупрессивные препараты, в т. ч. ритуксимаб и недавно одобренный за рубежом фостаматиниб [8]. Что же касается второй линии терапии, сегодня это место практически безальтернативно занимают миметики тромбопоэтина — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОр).

Тромбопоэтин (ТПО) — гликопротеин, который синтезируется главным образом в печени и является цитокином, регулирующим активность мегакариоцитов и уровень продукции тромбоцитов. ТПО влияет на тромбоциты, мегакариоциты и гемопоэтические клетки-предшественницы. Он связывается с рецепторами тромбопоэтина (ТПОр) c-mpl на их поверхности [9]. Далее посредством Янус-киназы происходит активация транскрипции по сигнальному пути JAK-STAT [10]. При тромбоцитопении обычно увеличивается

концентрация ТПО, что приводит к усиленному созреванию и активации мегакариоцитов. В результате возрастает продукция ими тромбоцитов. У пациентов с ИТП не только нарушается этот компенсаторный механизм, но и наблюдается снижение уровня ТПО [11]. В комплексе с разрушением тромбоцитов под воздействием аутоиммунных антител это приводит к тромбоцитопении с катастрофическим падением числа тромбоцитов [12]. Применение аТПОр позволяет активировать ТПОр, что обуславливает активацию и созревание мегакариоцитов с увеличением продукции тромбоцитов [10, 13]. Однако это не единственный механизм действия аТПОр. Воздействие аТПОр не только приводит к увеличению количества тромбоцитов, но и оказывает иммуномодулирующее действие с восстановлением утраченной иммунной толерантности [14]. В настоящее время повсеместно в клинической практике рекомендуются к применению три аТПОр: ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг. Препараты зарегистрированы и в России, однако для широкой клинической практики доступны только ромиплостим и элтромбопаг. Эти препараты различаются между собой по механизму связывания с ТПОр. Элтромбопаг и аватромбопаг связываются с трансмембранным доменом ТПОр, а ромиплостим — с экстрацитоплазматическим доменом, подобно эндогенному ТПО [10, 15, 16].

Несомненно, остановка и предотвращение кровотечений в первую очередь и увеличение содержания тромбоцитов — во вторую являются целью лечения при ИТП. Однако благодаря применению аТПОр возможно достижение более высокой цели — поддержания тромбоцитарного ответа (ТО) без необходимости лечения. Классическая терапия имеет ограничения вследствие низкой частоты ответа и короткой его длительности с риском развития нежелательных явлений у ряда пациентов [7, 17–19]. аТПОр продемонстрировали высокую эффективность [20–25], а при достижении стабильного ТО возможно снижение дозы препаратов вплоть до полной их отмены [26, 27].

Цель работы — оценить стабильность клинической ремиссии у пациентов с первичной ИТП после отмены аТПОр при достижении полного ТО. В настоящей работе представлены результаты проспективного клинического исследования одного центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в Московском городском гематологическом центре ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ». Лечение аТПОр получали 456 пациентов с первичной ИТП (ромиплостим — 339, элтромбопаг — 117) в качестве второй и последующих линий терапии.

В соответствии с целью проспективного клинического исследования в анализ включались пациенты, у которых достигнут стабильный полный ТО (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) при продолжении лечения аТПОр после констатации стойкой ремиссии длительностью не менее 4 нед., предоставившие информированное согласие на отмену аТПОр и дальнейшее наблюдение без лечения. Полный ТО был достигнут у 338 больных. Терапия аТПОр отменена

у 116 пациентов, что составило 25 % от всей группы больных, получавших аТПОр, и 34 % от пациентов с полным ТО.

Таким образом, в настоящее исследование, которое стартовало в 2014 г., по указанным критериям было включено 116 больных для анализа данных. Среди них было 27 (23 %) мужчин и 89 (77 %) женщин. Медиана возраста пациентов ко времени начала терапии аТПОр составила 60 лет (диапазон 13–87 лет), при постановке диагноза ИТП — 52 года (диапазон 1–80 лет). Медиана времени от первичной диагностики заболевания до начала лечения аТПОр соответствовала 17 мес. (диапазон 1–669 мес.). Число пациентов в острой фазе болезни (< 3 мес. от диагностики ИТП) составило 25 (21 %), в персистирующей (3–12 мес.) — 17 (15 %), в хронической (≥ 12 мес.) — 74 (64 %).

Как минимум одну линию терапии (ГКС: преднизолон, дексаметазон) получили все 116 пациентов, две и более линий — 31 (27 %) больной. В качестве терапии второй линии пациенты получали ритуксимаб ($n = 7$; 6 %), ВВИГ ($n = 4$; 3 %), винкристин ($n = 1$), интерферон- α ($n = 1$). Спленэктомия выполнена у 12 (10 %) пациентов. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Основным показанием для начала лечения аТПОр было сохранение глубокой тромбоцитопении и геморрагических проявлений, несмотря на многочисленные курсы терапии ГКС, спленэктомии и применение иммуносупрессивных препаратов. У 3 больных с уровнем тромбоцитов $30\text{--}45 \times 10^9/\text{л}$ аТПОр назначались в связи с необходимостью проведения оперативного вмешательства. Применялись два агониста аТПОр: ромиплостим и элтромбопаг. Начальная доза ромиплостима составила 1–3 мкг/кг. Препарат назначался еженедельно подкожно с возможным постепенным повышением дозы до 10 мкг/кг в случае неудачи первоначальной терапии. Элтромбопаг для приема внутрь применялся 1 раз в сутки в дозе 50 мг с последующим ее повышением до 75 мг в случае отсутствия эффекта. Ромиплостим получали 82 пациента: 19 (23 %) мужчин и 63 (77 %) женщины; элтромбопаг — 34 пациента: 8 (24 %) мужчин и 26 (76 %) женщин.

Медиана возраста перед началом лечения ромиплостимом составила 61 год (диапазон 13–82 года), элтромбопагом — 55 лет (диапазон 16–87 лет). Медиана возраста ко времени первичной диагностики ИТП в указанных группах была 55 (диапазон 1–80 лет) и 52 года (диапазон 12–80 лет) соответственно. Медиана времени от постановки диагноза ИТП до начала терапии ромиплостимом составила 16 мес. (диапазон 1–669 мес.), элтромбопагом — 29 мес. (диапазон 1–299 мес.). Более раннее назначение ромиплостима определялось опережающим выходом препарата на фармацевтический рынок страны.

Перед началом терапии аТПОр в острой фазе ИТП было 22 (27 %) пациента, которым назначен ромиплостим, и 3 (9 %) получавших элтромбопаг; в персистирующей — 12 (15 %) и 5 (15 %), в хронической — 48 (58 %) и 26 (76 %) соответственно.

Все 116 пациентов обеих групп в качестве первой линии терапии получали ГКС (преднизолон, дексаметазон). У 24 (29 %) больных до назначения

Таблица 1. Характеристика пациентов с первичной ИТП, включенных в исследование

Показатель	Все пациенты (n = 116)	Ромиплостим (n = 82)	Элтромбопаг (n = 34)
Соотношение мужчин/женщин, n (%)	27 (23)/89 (77)	19 (23)/63 (77)	8 (24)/26 (76)
Медиана (диапазон) возраста ко времени постановки диагноза, лет	52 (1–80)	55 (1–80)	52 (12–80)
Медиана (диапазон) возраста ко времени начала терапии, лет	60 (13–87)	61 (13–82)	55 (16–87)
Медиана (диапазон) времени от постановки диагноза до начала терапии аТПОр, мес.	17 (1–669)	16 (1–669)	29 (1–299)
Фаза ИТП, n (%)			
Острая	25 (21)	22 (27)	3 (9)
Персистирующая	17 (15)	12 (15)	5 (15)
Хроническая	74 (64)	48 (58)	26 (76)
Медиана (диапазон) числа тромбоцитов на начало терапии аТПОр, $\times 10^9/\text{л}$	22 (3–47)	23 (3–47)	19 (5–36)
Количество предшествующих линий терапии ИТП, n (%)			
1	85 (73)	58 (71)	27 (79)
≥ 2	31 (27)	24 (29)	7 (21)
Терапия, предшествовавшая назначению аТПОр, n (%)			
ГКС	116 (100)	82 (100)	34 (100)
Ритуксимаб	7 (6)	5 (6)	2 (6)
ВВИГ	4 (3)	3 (4)	1 (3)
Интерферон- α	1 (2)	—	1 (3)
Винкристин	1 (1)	1 (1)	—
Спленэктомия	12 (10)	9 (11)	3 (9)

аТПОр — агонисты тромбоэпоиновых рецепторов; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; ГКС — глюкокортикостероиды; ИТП — иммунная тромбоцитопения.

ромиплостима и у 7 (21 %) — элтромбопага были проведены вторая и последующие линии терапии с использованием ритуксимаба, ВВИГ, интерферона- α , винкристина. Спленэктомия до назначения ромиплостима выполнена у 9 (11 %) больных, до терапии элтромбопагом — у 3 (9 %) (см. табл. 1).

Когорты больных в основном были вполне сопоставимыми, хотя и отмечалось несколько большее число пациентов с хронической фазой ИТП в группе получавших элтромбопаг по сравнению с группой ромиплостима.

Ромиплостим отменен при сохранении стабильного полного ТО у 82 больных с последующим наблюдением без лечения. Этот показатель составил 24 % при расчете от общей когорты получавших данный препарат ($n = 339$) и 31 % от достигших полного ТО ($n = 267$). Элтромбопаг отменен у 34 больных, что составило 29 % от общей когорты получавших этот препарат ($n = 117$) и 48 % от достигших при его приеме полного ТО ($n = 71$).

Снижение содержания тромбоцитов до $30 \times 10^9/\text{л}$ и менее расценивалось как потеря ТО, а появление геморрагических проявлений служило показанием к возобновлению лекарственной терапии ИТП. Время между отменой аТПОр и повторным назначением препаратов расценивали как период сохранения ремиссии в условиях наблюдения без лечения.

Статистический анализ

Результаты настоящего проспективного клинического исследования проанализированы в мае 2023 г. Сбор и анализ данных проведены в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Для оценки характеристик исследуемых групп, длительности терапии, частоты достижения ТО использовались методы описательной статистики (среднее значение, медиана, диапазон). Для сравнения пока-

зателей применялся непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни. Кривые выживаемости построены методом Каплана—Мейера, графики достижения ТО — обратной функцией метода Каплана—Мейера. Проверка статистической значимости (*p*-value) различий показателей, характеризующих сравнительную эффективность терапии, проводилась методом логрангового теста с расчетом критерия χ^2 Пирсона. Степень и характер взаимосвязи параметров оценивали методом корреляции с построением диаграмм размаха и рассеивания, построением функции логарифмической аппроксимации и расчетом ее достоверности R^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана уровня тромбоцитов при назначении аТПОр пациентам с первичной ИТП, которых в дальнейшем, при достижении полного ТО, наблюдали без лечения, составила $20 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $1\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$). Значимых различий между показателями числа тромбоцитов в группах больных, которым назначался ромиплостим или элтромбопаг, не отмечалось: $20 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $1\text{--}48 \times 10^9/\text{л}$) и $21 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $2\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$) соответственно. Медиана длительности терапии аТПОр составила 32 нед. в группе ромиплостима и 48 нед. — элтромбопага (табл. 2).

Медиана времени достижения минимального ТО с числом тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$ и более составила в общей группе 3,5 нед. (в группе ромиплостима — 3 нед., элтромбопага — 5 нед.), частичного ТО (уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) — 5 нед. (в группе ромиплостима — 4 нед., элтромбопага — 6 нед.).

Медиана времени достижения полного ТО с числом тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и более при лечении аТПОр составила в общей группе 7 нед., в группе ромиплостима — 5 нед., элтромбопага — 12 нед. (рис. 1, А).

Таблица 2. Длительность терапии первичной иммунной тромбоцитопении с учетом дозы ромиплостима и элтромбопага

Показатель	Ромиплостим (n = 82)	Элтромбопаг (n = 34)
Медиана (диапазон) длительности терапии аТПОр до ее отмены, нед.	32 (1–524)	48 (3–312)
Медиана (диапазон) средней недельной дозы препаратов	4 (1–10) мкг/кг	50 (25–75) мг
Медиана (диапазон) максимальной недельной дозы	6 (1–12) мкг/кг	50 (25–150) мг
Медиана (диапазон) числа тромбоцитов ко времени отмены аТПОр, $\times 10^9/\text{л}$	134 (52–1164)	160 (50–359)

аТПОр — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов.

Медиана продолжительности полного ТО ко времени отмены аТПОр составила 25 нед. Разные сроки прекращения лечения после достижения полного ТО обусловлены наличием хотя бы одного из критериев, исключающих отмену терапии. Это необходимость получения информированного согласия пациентов на наблюдение без лечения и более частый мониторинг клинического статуса и показателей гемограммы с подсчетом числа тромбоцитов. Зачастую согласие пациентов удавалось получить через значительный срок после достижения уровня тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и более.

Медиана длительности времени наблюдения без медикаментозной терапии составила в общей группе 230 нед., в группе получавших ромиплостим — 209, элтромбопаг — 245. Статистически значимых различий показателей выживаемости в период без лечения в группах пациентов без потери ТО, ранее получавших ромиплостим или элтромбопаг, не отмечено. Наиболее ранняя потеря ТО зафиксирована на 12-й неделе (3 мес.) наблюдения без терапии, а наиболее поздняя — на 320-й неделе, т. е. через 6 лет после прекращения лечения аТПОр. Максимальный срок сохранения ТО с отсутствием клинической симптоматики без терапии аТПОр составил 499 нед., т. е. 9,5 года.

Ко времени оценки результатов в общей когорте ТО сохранялся у 59 % больных ($n = 68$), при этом полный ТО составил 44 % ($n = 51$). Частота потери ТО оказалась равной 41 % ($n = 48$). В группе отмены ромиплостима эти показатели составили 60 ($n = 49$), 45 ($n = 37$) и 40 % ($n = 33$) соответственно, а в группе отмены элтромбопага — 59 ($n = 20$), 41 ($n = 14$) и 41 % ($n = 14$). Частота сохранения ремиссии без терапии и показатель выживаемости без потери ТО отражены на рис. 1, Б и В. Промежуточная оценка стабильности общего ТО в общей когорте проводилась также на сроках 3, 6, 12, 24, 30 мес. и составила 99, 94, 83, 72, 70 % соответственно (см. рис. 1, В).

Проведен анализ возможного влияния различных факторов на сохранение достигнутой ремиссии после отмены аТПОр. В качестве возможных факторов прогноза изучены возраст, фаза ИТП, длительность заболевания, число линий терапии до назначения аТПОр, спленэктомия в анамнезе, длительность терапии аТПОр, время достижения минимального, частичного и полного ТО, длительность достигнутого частичного и полного ТО при применении аТПОр, количество тромбоцитов ко времени отмены аТПОр.

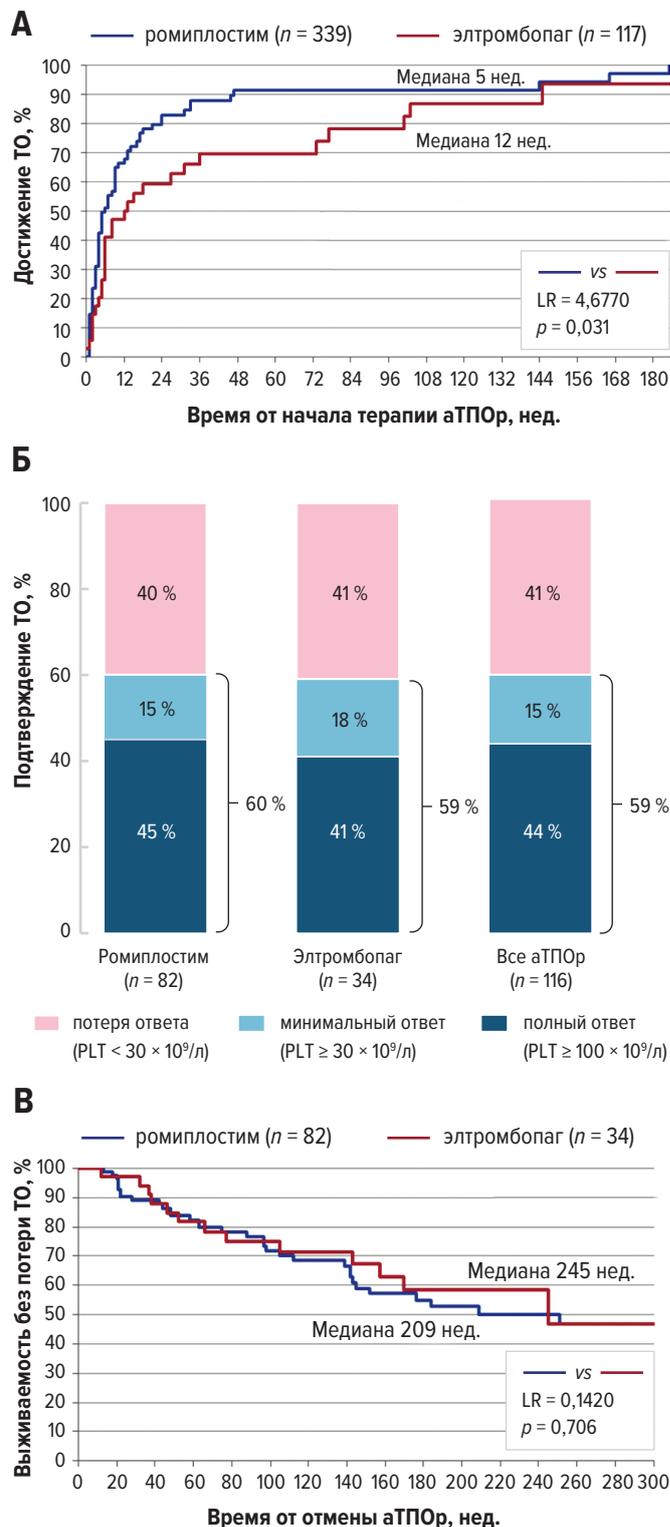


Рис. 1. (А) Частота достижения полного ТО при лечении первичной иммунной тромбоцитопении ромиплостимом и элтромбопагом. (Б) Частота подтверждения ремиссии после отмены аТПОр. (В) Выживаемость без потери ТО после отмены аТПОр в группах ромиплостима и элтромбопага

LR — логранговый критерий; PLT — тромбоциты; аТПОр — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов; ТО — тромбоцитарный ответ.

Fig. 1. (A) The rate of achieving primary complete PR on romiplostim and eltrombopag treatment of primary immune thrombocytopenia. (B) The rate of confirmed remissions upon TPO-RA withdrawal. (C) Survival without PR-loss upon TPO-RA withdrawal in romiplostim and eltrombopag recipients

LR — log-rank test; PLT — platelets; аТПОр — thrombopoietin receptor agonists; ТО — platelet response.

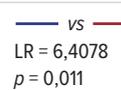
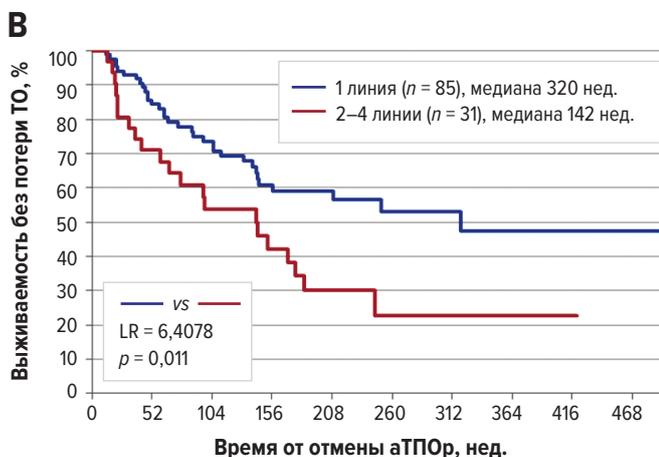
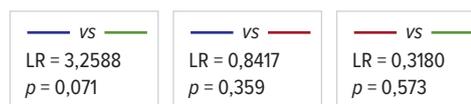
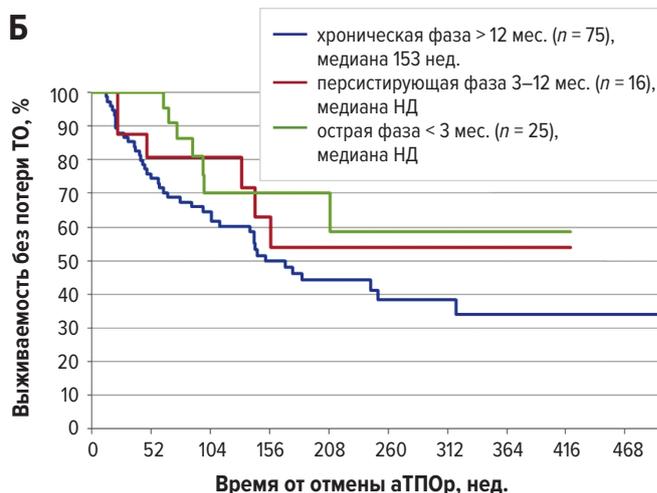
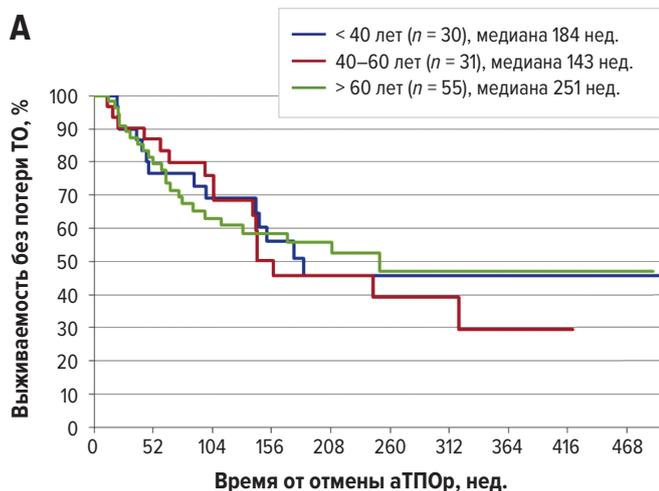


Рис. 2. Выживаемость без потери ТО после отмены аТПОр у пациентов (А) разных возрастных групп, (Б) с различными фазами заболевания, (В) различным числом линий предшествующего лечения ко времени начала терапии аТПОр

LR — логранговый критерий; аТПОр — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов; НД — не достигнута; ТО — тромбоцитарный ответ.

Fig. 2. Survival without PR-loss upon TPO-RA withdrawal depending on patients' (A) age, (B) stage of the disease, (B) number of previous therapy lines by the time of TPO-RA therapy onset

LR — log-rank test; аТПОр — thrombopoietin receptor agonists; НД — not reached; ТО — platelet response.

Статистически значимого влияния возраста пациентов на стабильность ремиссии без терапии не выявлено. Однако медиана срока сохранения ТО все же различалась в разных возрастных группах пациентов. Она составляла 251 нед. у больных старше 60 лет, 143 и 184 нед. у пациентов 40–60 и менее 40 лет соответственно (рис. 2, А).

Существенными факторами, влияющими на стабильность ремиссии без лечения, оказались длительность временного промежутка от первичной диагностики заболевания до начала терапии аТПОр и связанная с ней фаза ИТП. Медиана выживаемости без потери ТО у пациентов в острой и персистирующей фазах ИТП не достигнута, у больных в хронической фазе ИТП медиана составила 153 нед. Существенным оказалось различие выживаемости без потери ТО между группами пациентов в острой и хронической фазах ($p = 0,07$) (рис. 2, Б).

Продолжительность ремиссии в группах пациентов, получавших до назначения аТПОр одну или несколько линий терапии, различалась статистически значимо ($p = 0,011$) (рис. 2, В). Медиана выживаемости без потери ТО при применении аТПОр после ГКС в качестве второй линии терапии составила 320 нед., что было вдвое больше, чем при их более позднем назначении в 3–5-й линии терапии (медиана 142 нед.).

Проведение лечебной спленэктомии у 12 больных не оказало статически значимого влияния на стабиль-

ность ТО, однако медиана выживаемости без потери ТО различалась. У пациентов со спленэктомией она составила 142 нед., а без спленэктомии в анамнезе — 209 нед.

Каких-либо корреляций между скоростью достижения минимального, частичного и полного ТО при лечении аТПОр и стабильностью ТО не получено. Медиана выживаемости без потери ТО у пациентов со временем достижения минимального ТО менее 1 мес. составила 210 нед., 1–3 мес. — не достигнута, более 3 мес. — 176 нед. Медиана выживаемости без потери ТО у пациентов со сроком достижения частичного и полного ТО менее 1 мес. составила 209 и 184 нед., 1–3 мес. — 147 и 251 нед., более 3 мес. — 184 и 184 нед. соответственно.

Кроме того, не получено статически значимой зависимости стабильности ТО от длительности применения аТПОр. Медиана выживаемости без потери ТО оказалась почти вдвое больше у пациентов, которые получали аТПОр более 12 мес. (медиана 320 нед.). У больных, получавших аТПОр в течение 3–12 мес., этот показатель составил 176 нед. При длительности терапии аТПОр менее 3 мес., медиана оказалась равной 146 нед. (рис. 3, А).

Анализ возможного влияния на стабильность ремиссии уровня тромбоцитов ко времени отмены аТПОр позволил выявить тенденцию к большей

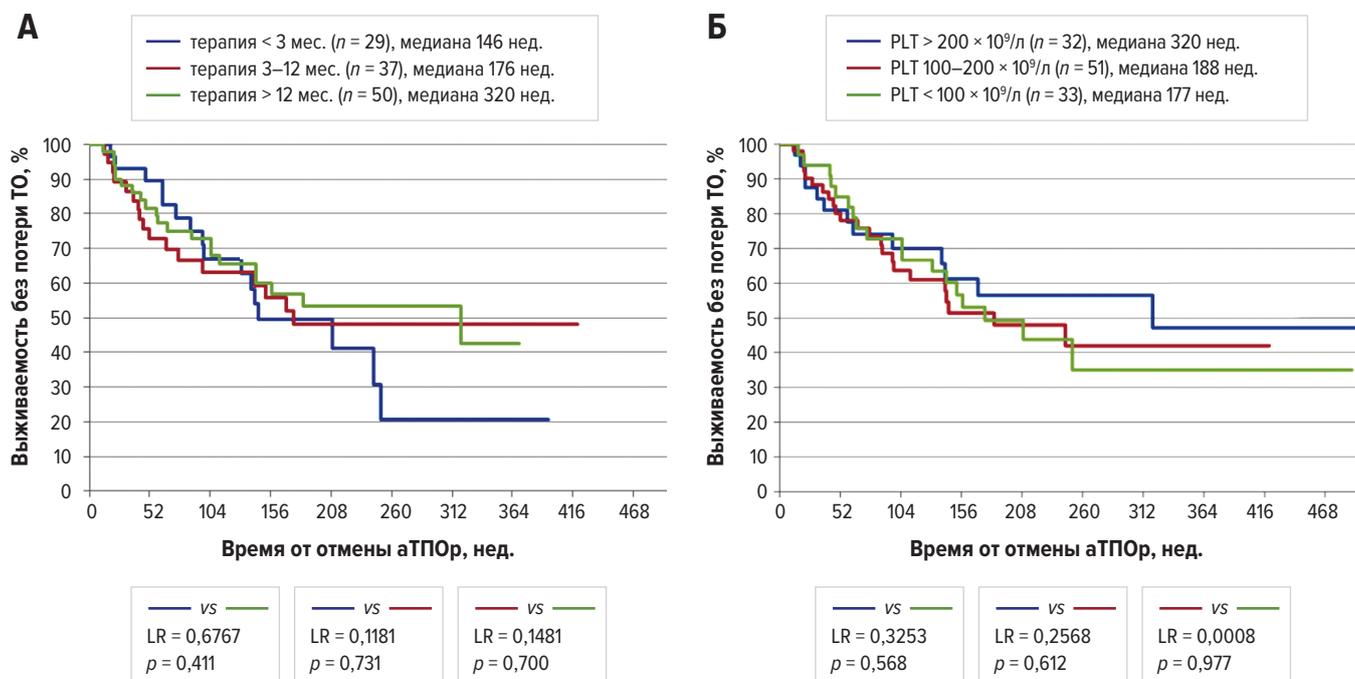


Рис. 3. Выживаемость без потери ТО в группах с (А) различной длительностью терапии аТПОр и (Б) различным числом тромбоцитов ко времени отмены аТПОр

LR — логранговый критерий; PLT — тромбоциты; аТПОр — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов; ТО — тромбоцитарный ответ.

Fig. 3. Survival without PR-loss depending on (A) TPO-RA therapy duration and (B) platelet count by the time of TPO-RA withdrawal
LR — log-rank test; PLT — platelets; аТПОр — thrombopoietin receptor agonists; ТО — platelet response.

продолжительности ТО при более высоком числе тромбоцитов. Так, медиана времени сохранения ТО без терапии у больных с уровнем тромбоцитов более $200 \times 10^9/l$ составила 320 нед., при уровне $100-200 \times 10^9/l$ — 188 нед., менее $100 \times 10^9/l$ — 177 нед. (рис. 3, Б). При сравнении стабильности ТО в двух группах (пациентов с уровнем тромбоцитов $> 100 \times 10^9/l$ и $< 100 \times 10^9/l$) оказалось, что медианы выживаемости без потери ТО различаются и составили 245 и 177 нед. соответственно, однако различия оказались статистически незначимыми.

Проведен анализ возможной корреляции стабильности ТО без лечения с длительностью минимального и полного ТО при терапии аТПОр (от времени достижения ТО до отмены аТПОр). Статистически значимых различий не получено. Однако прослеживалась тенденция к менее стабильному ТО при отмене аТПОр у пациентов с меньшей продолжительностью как минимального, так и полного ТО. Наименее перспективной оказалась группа больных, у которых терапия отменена при длительности ТО ≤ 3 мес. Медиана длительности ТО после отмены аТПОр у пациентов с продолжительностью минимального ТО < 3 мес. составила 34 мес., а в группе с минимальным ТО в течение 3–12 мес. медиана не достигнута. В группе с ТО > 12 мес. медиана составила 74 мес. (рис. 4, А). Медиана срока сохранения ТО после отмены аТПОр у пациентов с продолжительностью полного ТО < 3 мес. составила 33 мес., в группе полного ТО в течение 3–12 мес. — 43 мес. При полном ТО ≥ 12 мес. медиана не достигнута (рис. 4, Б).

Ко времени анализа данных ремиссия сохранялась у 62 пациентов, что составило 53 % от общей группы больных, у которых были отменены аТПОр.

Остальные 54 (47 %) пациента либо утратили ТО и возобновили лечение ($n = 47$; 41 %), либо умерли по причинам, не связанным с ИТП ($n = 7$; 6 %). При возобновлении лечения 31 (27 %) больному назначены аТПОр. Тот же препарат получали 25 (22 %) пациентов, другой — 6 (6 %). У 16 (14 %) больных проводили терапию иными препаратами (ГКС, ритуксимаб). Смена аТПОр или назначение другой терапии были связаны с доступностью препаратов. Итоги наблюдения за пациентами без терапии аТПОр отражены в табл. 3.

По-прежнему не получают лечения на фоне сохраняющейся ремиссии 45 (55 %) пациентов, у которых был отменен ромиплостим. У 33 (40 %) больных лечение возобновлено в связи с потерей ТО, 4 (5 %) пациента умерли по причинам, не связанным с ИТП. При возобновлении лечения 22 (27 %) больным назначены аТПОр (18 — тот же препарат, 4 — другой). У 11 (13 %) пациентов проводилась другая терапия (ГКС, ритуксимаб). После отмены элтромбопага лечение на фоне сохраняющейся ремиссии не получают 17 (50 %) пациентов. У 14 (41 %) больных этой группы зафиксирована потеря ТО, что послужило основанием для возобновления терапии. Летальность, во всех случаях не связанная с ИТП, составила 9 % ($n = 3$). В группе пациентов, у которых лечение возобновлено, 9 (26 %) получают аТПОр (7 — тот же препарат, 2 — другой). У 5 (15 %) больных применяются ГКС или ритуксимаб.

При возобновлении терапии аТПОр у 26 (84 %) из 31 больного удалось вновь достичь ТО. У 22 (71 %) пациентов число тромбоцитов увеличилось до $100 \times 10^9/l$ и более (рис. 5, А).

Попытка повторной отмены аТПОр предпринята у 13 пациентов с повторным стабильным полным ТО. У 9 пациентов отменен ромиплостим, у 4 — элтром-

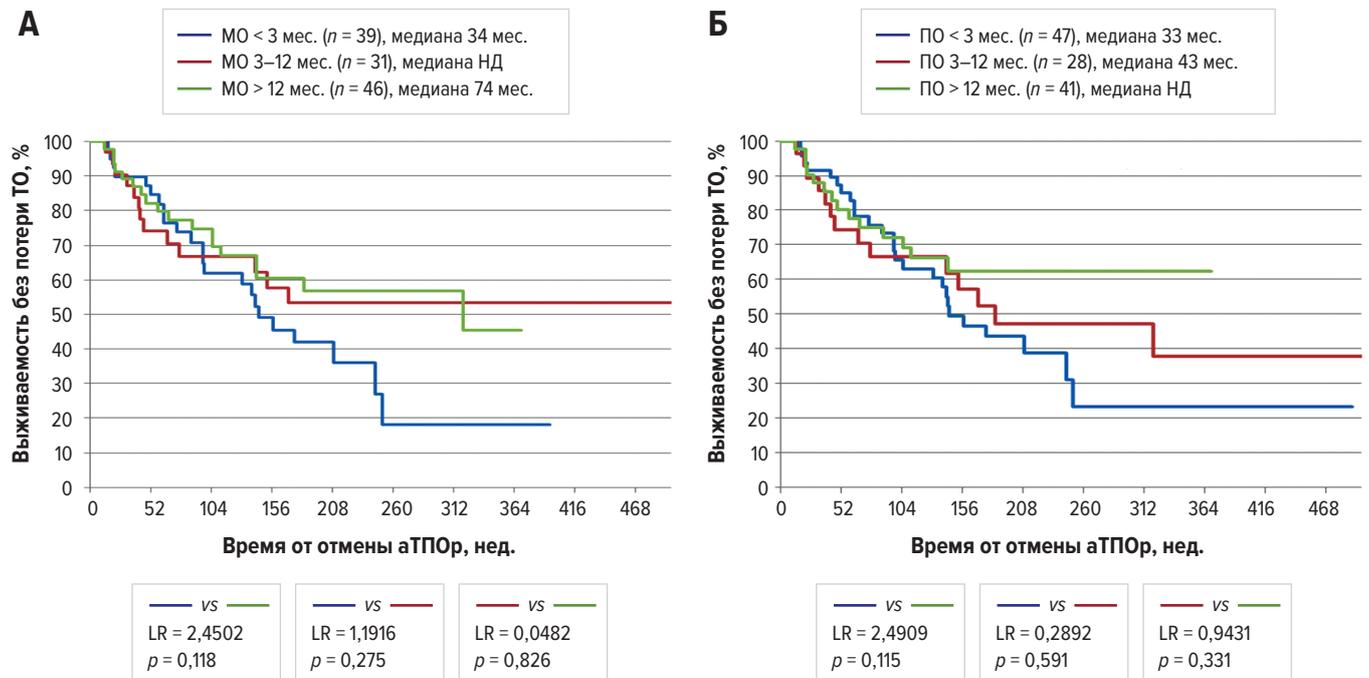


Рис. 4. Выживаемость без потери ТО после отмены аТПОр в группах с различной продолжительностью (А) минимального и (Б) полного ответов на аТПОр
 LR — логранговый критерий; аТПОр — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов; МО — минимальный ответ; НД — не достигнута; ПО — полный ответ; ТО — тромбоцитарный ответ.

Fig. 4. Survival without PR-loss after TPO-RA withdrawal depending on duration of (A) minimal and (Б) complete responses to TPO-RAs
 LR — log-rank test; аТПОр — thrombopoietin receptor agonists; МО — minimal response; НД — not reached; ПО — complete response; ТО — platelet response.

Таблица 3. Итоги ведения больных с первичной иммунной тромбоцитопенией в период наблюдения без лечения после отмены аТПОр

Показатель	Все пациенты (n = 116)	Отмена ромиплостима (n = 82)	Отмена элтромбопага (n = 34)
Продолжается наблюдение без лечения, n (%)	62 (53)	45 (55)	17 (50)
Возобновлено лечение в связи с потерей ТО, n (%)	47 (41)	33 (40)	14 (41)
Возобновлено лечение аТПОр, n (%):	31 (27)	22 (27)	9 (26)
● тем же препаратом	25 (22)	18 (22)	7 (20)
● другим препаратом	6 (5)	4 (5)	2 (6)
Получали другую терапию, n (%)	16 (14)	11 (13)	5 (15)
Летальность в период наблюдения без лечения, n (%)	7 (6)	4 (5)	3 (9)
Медиана длительности периода после отмены аТПОр, нед.	130	114	143

аТПОр — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов; ТО — тромбоцитарный ответ.

бопаг. При медиане наблюдения 124 нед. ремиссия без терапии сохранялась у 7 (61 %) больных, причем у 6 (46 %) из них — полная (рис. 5, Б). В одном случае был летальный исход, не связанный с ИТП. У остальных пациентов, утративших ТО, лечение возобновлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первые публикации, посвященные отмене аТПОр при первичной ИТП по достижении ТО на терапию, появились начиная с 2011 г. [28–30]. Авторами предлагалась стратегия постепенного снижения дозы аТПОр после достижения ремиссии ИТП, вплоть до полной отмены лечения. Попытки прекращения терапии предпринимались при получении минимального или частичного ТО. Так, в работе А. Newland и соавт. отмена ромиплостима

проводилась при уровне тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Стойкий ТО имел место у 4 пациентов при среднем сроке наблюдения без терапии 29,5 мес. [28]. Такой же подход в 2013 г. использовался в работах J. Bussel и соавт, посвященных отмене ромиплостима. Авторы зарегистрировали сохранение ТО у 27 больных при медиане наблюдения без терапии 7,1 мес. [31]. R. Stasi и соавт. получили стойкий ТО у 11 (29 %) из 38 пациентов при медиане наблюдения 6 мес. после прекращения лечения на фоне частичного ТО, сохранявшегося не менее 24 нед. [32]. M.N. Saleh и соавт. получили стабильный ТО у 14 больных при сроке наблюдения более 3 мес. [33].

T.J. Gonzalez-Lopez и соавт. ориентировались на более низкое число тромбоцитов и отменяли аТПОр (элтромбопаг) при достижении уровня тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$ и более. Устойчивый ТО достигнут у 12 больных (медиана наблюдения 7 мес.) [34].

Тогда же, с надеждой на получение более устойчивого и длительного ТО, начались попытки отмены аТПОр по достижении числа тромбоцитов, соответствовавшего критериям полного ТО. В 2013 г. опубликована работа В. Ghadaki и соавт., в которой представлены результаты отмены аТПОр (ромиплостима или элтромбопага) у 23 пациентов с полным ТО. Устойчивая ремиссия без лечения сохранялась у 9 (39 %) больных при сроке наблюдения 9,5 мес. [35].

В более поздних публикациях (2014–2015 гг.) в основном использовался именно такой подход, в т. ч. и ранее упомянутыми исследователями. Так, в журналах «Platelets» и «American Journal of Hematology» в 2015 г. опубликованы две статьи Т. J. Gonzalez-Lopez и соавт. В них отражался опыт отмены элтромбопага при достижении содержания тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и более. В первой публикации продемонстрирована эффективная отмена препарата с сохраняющимся ТО у 10 (80 %) из 12 пациентов. Медиана наблюдения без лечения составила 7 мес. [36]. Во второй статье в анализ включены данные уже 49 пациентов. При медиане срока наблюдения без лечения 9 мес. ТО сохранился лишь у 26 больных, что составило 53 % [37]. Вероятно, столь большая разница в результатах связана с малым числом пациентов в первом исследовании. Кроме того, в эти годы были опубликованы результаты исследований, в которых при наличии полного ТО отменяли ромиплостим. В работе М. Mahévas и соавт. 2014 г. достигнут устойчивый ТО у 8 (57 %) из 14 больных с отменой элтромбопага или ромиплостима при медиане срока наблюдения без лечения 13,5 мес. [38]. В исследовании L. Cervinek и соавт. (2015) отмечается более высокая частота сохранения ТО после отмены элтромбопага или ромиплостима. Все 11 больных, у которых аТПОр отменен, сохраняли ТО при длительном наблюдении (медиана 33 мес.) [39].

Однако в эти годы одновременно продолжались попытки отмены аТПОр и при более низком уровне тромбоцитов [40, 41]. Так, в работе D. Provan и соавт. показано, что при достижении по крайней мере частичного ТО, сохранявшегося в течение 6 мес., ромиплостим был отменен у 9 больных. ТО сохранялся у 5 (24 %) пациентов при среднем сроке наблюдения 26 мес. [40]. В публикации А. Newland и соавт. критерием отмены ромиплостима также было стабильное на протяжении минимум 24 нед. число тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и более. Препарат был отменен у 24 пациентов, во всех случаях ТО сохранялся на протяжении 12 мес. [41].

В своей работе А. Newland и его коллеги подробно проанализировали возможное влияние различных параметров (таких, как пол, возраст, время от постановки диагноза, содержание тромбоцитов на момент скрининга, ранее проводившаяся терапия ИТП, доза ромиплостима) на стабильность ТО после отмены аТПОр. Как оказалось, достоверным фактором, коррелирующим со стойкостью ремиссии после окончания терапии, была выраженность ТО на воздействие ромиплостима в первые 2 мес. терапии. Остальные факторы оказались прогностически незначимыми [41]. В 2018 г. А. Newland и соавт. опубликовали результаты многоцентрового исследования, в которое

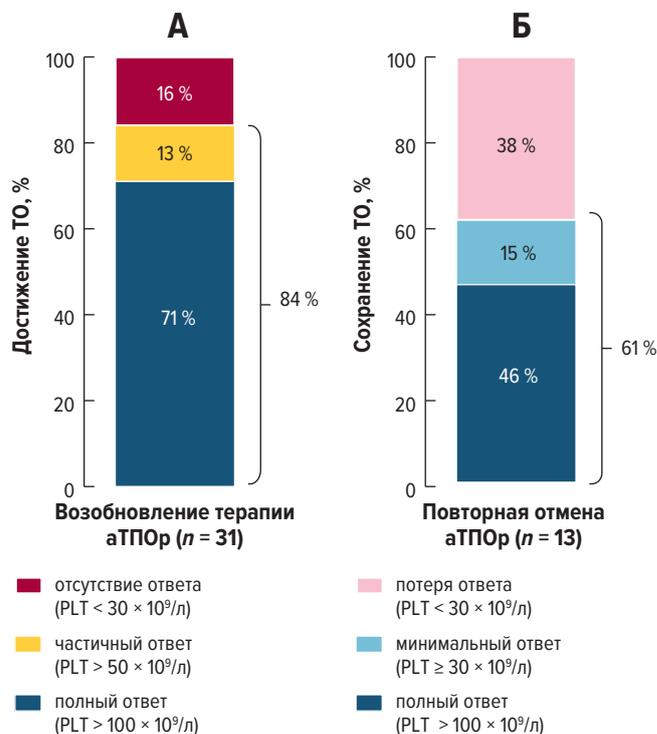


Рис. 5. Частота (А) достижения ТО после возобновления терапии аТПОр и (Б) сохранения ТО при повторной их отмене

PLT — тромбоциты; аТПОр — агонисты тромбопоэтиновых рецепторов; ТО — тромбоцитарный ответ.

Fig. 5. The rate of (A) achieving PR after TPO-RA treatment re-initiation and (B) sustaining PR upon repeated discontinuation of TPO-RAs

PLT — platelets; аТПОр — thrombopoietin receptor agonists; ТО — platelet response.

были включены 911 больных из 13 исследований, получавших ромиплостим с 2002 по 2014 г. Ремиссия без лечения, определенная как период без терапии минимум 6 мес. с постоянным количеством тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и более, была достигнута у 61 пациента. На основании полученных результатов авторы заключили, что независимым предиктором ремиссии без лечения может служить более короткая исходная продолжительность ИТП (≤ 12 мес.). Кроме того, авторы предположили, что более раннее применение ромиплостима у взрослых пациентов с ИТП может быть связано с большей вероятностью достижения ремиссии без лечения. Такие параметры, как спленэктомия и кровотечения в анамнезе, оказались прогностически незначимыми [26]. Поиски предикторов стойкой ремиссии без лечения были продолжены и в последующие годы.

В 2020 г. М. Iino и соавт. в одноцентровом исследовании показали статистическую значимость достижения ТО в первые 14 дней терапии аТПОр для его сохранения в последующие 2 года после отмены лечения ($n = 27$) [42]. Многоцентровое национальное исследование STOPAGO, результаты которого были опубликованы в 2021 г., включало 48 пациентов, у которых аТПОр были отменены после не менее 3 мес. лечения [43]. ТО к 6 мес. наблюдения сохранялся у 27 пациентов, у 15 из них — полный ТО. К 12 мес. ТО сохранялся у 25 из 48 пациентов. Авторы отмечают, что однофакторный анализ не выявил корреляции с

устойчивым ТО таких факторов, как возраст, длительность заболевания, класс аТПОр, а также срок терапии аТПОр и содержание тромбоцитов ко времени отмены лечения [43].

В проспективном исследовании 2021 г. E. Lucchini и соавт. оценивали прогностическое значение ряда иммунологических параметров у больных, получавших элтромбопаг [27]. В работе использовался более низкий порог отмены терапии, а именно постоянное количество тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$ и более. Из 51 пациента, получавшего элтромбопаг в течение 6 мес., препарат был отменен у 34. К 6 мес. после отмены терапии ТО с постоянным количеством тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$ и более сохранялся у 13 пациентов. Это составило 25 % от общей когорты и 38 % от группы пациентов без лечения. При исследовании возможных иммунологических предикторов связи с вероятностью сохранения ремиссии без лечения не найдено ни для одного из них [27].

Упоминания о попытках ухода от терапии аТПОр имеются также в различных публикациях с представлением анализа данных локальных регистров больных ИТП. Например, в работе I.U. Doobaree и соавт. терапия отменена у 84 из 118 пациентов, получавших ромиплостим [44]. Однако, к сожалению, как в этой, так и в других подобных статьях авторы признают, что невозможно оценить результаты отмены аТПОр и ремиссии без лечения, поскольку регистры не предназначены для анализа необходимых параметров вследствие сбора ограниченных данных [44].

Представленные литературные данные, с одной стороны, демонстрируют возможность отмены терапии у пациентов с достигнутым ТО и сохранения ремиссии без лечения аТПОр, с другой — результаты исследований весьма противоречивы и различаются между собой.

Отчасти это можно объяснить тем, что большинство исследований не были проспективными и посвящены, в основном, другим проблемам ИТП.

Кроме того, оценка частоты сохранения достигнутого ТО после отмены аТПОр проводилась по-разному. Одни авторы рассчитывали и указывали процентное соотношение относительно всей группы пациентов, которым назначались аТПОр [33], другие, как и в нашем исследовании, проводили анализ у больных, у которых терапия отменена [41].

Несомненно, использовались различные критерии как для назначения аТПОр, так и их отмены (в частности, различный уровень ТО).

Как правило, исследования опирались на сравнительно небольшие по численности когорты пациентов, у которых удалось отказаться от лечения. Самой масштабной по числу включенных больных, которым отменили терапию ($n = 61$), была публикация результатов ретроспективного анализа A. Newland и соавт. 2018 г. [26]. В ней объединены результаты 13 различных исследований.

Удивляет то, что различаются предикторы стабильности ремиссии после отмены аТПОр в разных работах [26, 27, 41–43]. При этом публикаций, в которых освещается этот вопрос, не так много, вероятно, опять же из-за невозможности выявления прогностических

факторов при малом числе наблюдений. Однако даже в разных работах одного автора (A. Newland et al., 2016, 2018), как отмечалось выше, были выявлены разные предикторы прогноза [26, 41].

Что касается представленной нами работы, то, несомненно, ее ценность заключается прежде всего в проспективном характере исследования в относительно большой (значительно больше, чем в опубликованных одноцентровых исследованиях) группе пациентов ($n = 116$), у которых аТПОр отменены, а также в большой длительности периода наблюдения без лечения (медиана 230 нед., максимум 499 нед.). Учитывая невысокий уровень ТО в публикациях 2011–2013 гг., в настоящем исследовании в качестве точки отмены аТПОр был принят факт увеличения количества тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ и более, т. е. соответствующего критериям полного ТО. Мы наделись на то, что высокий уровень тромбоцитов ($\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) позволит нам получить более стабильный ТО после отмены аТПОр.

При анализе данных мы обратили внимание на более высокую частоту и скорость достижения ТО при применении ромиплостима по сравнению с элтромбопагом. Результаты клинических исследований чаще свидетельствуют о равноценной эффективности ромиплостима и элтромбопага у больных с первичной ИТП. Опыт некоторых локальных центров даже указывает на возможность достижения более выраженного ТО при применении элтромбопага [45]. Полученные в настоящем исследовании результаты мы связываем с тем, что препараты выпускаются в различных формах. Ромиплостим вводится подкожно, а элтромбопаг разработан в форме для приема внутрь. Вероятно, при использовании препарата для приема внутрь снижается приверженность к лечению, несмотря на более удобную форму его использования. Необходимость подкожного введения лекарственного средства в основном требует помощи медицинского персонала, больше акцентирует внимание пациентов, что, несомненно, приводит к более высокому уровню приверженности к лечению. Опрос отдельных больных позволил нам остановиться на данной версии трактовки собственных результатов.

Ко времени анализа результатов настоящего исследования ТО сохранялся у более половины (59 %) пациентов, у которых аТПОр отменен. Медиана длительности периода ТО после отмены аТПОр составила 230 нед. Эти показатели сложно сравнивать с результатами других исследователей, поскольку столь длительного наблюдения стойкого ТО после прекращения терапии аТПОр в литературе нами не найдено. Однако полученные нами данные, касающиеся сохранения ТО у 99, 94, 83, 72 и 70 % пациентов в течение 3, 6, 12, 24 и 30 мес. соответственно после отмены аТПОр, свидетельствуют о достаточно высокой частоте сохранения ТО без лечения в сравнении с результатами целого ряда публикаций.

Вызывает удивление также временной диапазон потери ТО после отмены аТПОр — от 12 нед. до 6 лет. Проведенный нами корреляционный анализ в отношении возможной связи различных параметров со стабильностью ТО выявил лишь один фактор,

статистически значимо ($p = 0,011$) влияющий на показатели выживаемости без потери ТО, — количество линий предшествующей терапии (одна линия или более). Кроме того, существенным оказалось влияние фазы ИТП на стойкость ремиссии без лечения, т. е. времени от постановки диагноза до начала терапии аТПОр; различия оказались близкими к статистически значимым ($p = 0,07$). Остальные показатели, такие как возраст, спленэктомия в анамнезе, длительность терапии аТПОр, время достижения минимального, частичного, полного ТО, длительность достигнутого частичного и полного ТО при применении аТПОр, количество тромбоцитов ко времени отмены препарата, оказались не имеющими прогностического значения, хотя медианы выживаемости без потери ТО в исследуемых группах часто существенно различались. Более того, на ранних этапах, при промежуточном анализе данных настоящего исследования с меньшим числом включенных больных, единственным достоверным фактором, влияющим на стабильность ТО, было число тромбоцитов ко времени отмены аТПОр [46]. Настоящий, более полный анализ этого не продемонстрировал.

Таким образом, так же как и большинство зарубежных коллег, которые пытались определить предикторы долгосрочного ТО и не нашли их, мы не обнаружили статистически значимой связи между изученными нами факторами и показателями выживаемости без потери ТО, за исключением одного — количества линий предшествующей аТПОр терапии в анамнезе.

Важно то, что при возврате к терапии аТПОр после потери ТО нам удалось повторно достичь ТО у 84 % пациентов. У 71 % больных количество тромбоцитов было выше $100 \times 10^9/\text{л}$, т. е. достигнут полный ТО. Более того, у части пациентов с повторным полным ТО мы попытались вновь отменить аТПОр. Ремиссия сохранялась у 7 из 13 больных при среднем сроке наблюдения 124 нед. (в 6 случаях — полный ТО). Публикаций с описанием повторной попытки отмены аТПОр нами не найдено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение аТПОр позволяет добиться у части пациентов с первичной ИТП стойкой многолетней ремиссии без необходимости непрерывной терапии. В представленном исследовании при достижении полного ТО это стало возможно у 59 % пациентов независимо от используемого препарата (ромиплостима или элтромбопага). Конкретные предикторы в отношении сохранения ТО без лечения аТПОр к настоящему времени практически не определены. В нашем исследовании стойкий ТО статистически значимо коррелировал только с числом линий предшествующей назначению аТПОр терапии. Остальные изученные факторы имели косвенное значение. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования по выявлению предикторов стойкости ТО после отмены аТПОр, возможных причин потери ремиссии, особенно на поздних сроках наблюдения.

В 2022–2023 гг. сформулирован и опубликован в февралье 2023 г. общеевропейский консенсус специалистов по вопросу снижения дозы и полной отмены аТПОр. Гематологи из 9 стран были единодушны в том, что кандидатами на отмену терапии могут выступать пациенты, получающие аТПОр не менее 6 мес. независимо от дозы препарата и стабильно удерживающие среднее число тромбоцитов на уровне $100 \times 10^9/\text{л}$ и более в течение 2–3 мес., мотивированные к прекращению лечения [47]. Однако требуются дальнейшие исследования с целью отработать критерии отмены аТПОр.

В случае потери ТО и развития геморрагического синдрома возобновление терапии аТПОр позволяет повторно достичь ТО, по нашим данным, у подавляющего числа пациентов (84 %). Показана возможность успешной отмены аТПОр по достижении полного ТО у этих пациентов. Однако и это требует дальнейших исследований с достаточным для полноценного анализа числом наблюдений.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

О.Ю. Виноградова — лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма» и «Амджен».

М.М. Панкрашкина — лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма» и «Амджен».

Д.И. Шихбабаева — лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма». В.В. Птушкин — лекторские гонорары ООО «Новартис фарма», лекторские гонорары и участие в клинических исследованиях компании «Амджен».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: О.Ю. Виноградова.

Сбор и обработка данных: О.Ю. Виноградова, М.М. Панкрашкина, А.Л. Неверова, М.В. Черников, Л.А. Муха, Д.И. Шихбабаева.

Предоставление материалов исследования: О.Ю. Виноградова, Л.А. Муха, М.М. Панкрашкина, Д.И. Шихбабаева.

Анализ и интерпретация данных: О.Ю. Виноградова, А.Л. Неверова, М.В. Черников, М.М. Панкрашкина, Л.А. Муха, Д.И. Шихбабаева.

Подготовка рукописи: О.Ю. Виноградова, А.Л. Неверова, М.М. Панкрашкина.

Окончательное одобрение рукописи: О.Ю. Виноградова, В.В. Птушкин.

Административная поддержка: О.Ю. Виноградова, В.В. Птушкин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168–86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
3. 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.
[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. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-154-165. (In Russ)]
4. Perera M, Garrido T. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2017;22(1):41–53. doi: 10.1080/10245332.2016.1219497.
5. Ogawara H, Handa H, Morita K, et al. High Th1/Th2 ratio in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2003;71(4):283–8. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00138.x.
6. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, et al. Ultrastructural study shows morphological features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103(2):500–6. doi: 10.1182/blood-2003-01-0275.
7. Российские клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых (электронный документ). Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/631/4a7a26c4-0fb1-4588-b2db-4b99d54d72e5.pdf. Ссылка активна на 30.06.2023.
[Russian clinical guidelines. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. (Internet) Available from: https://npngo.ru/uploads/media_document/631/4a7a26c4-0fb1-4588-b2db-4b99d54d72e5.pdf. Accessed 30.06.2023. (In Russ)]
8. Bussel J, Cooper N, Boccia R, et al. Immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(11):1013–25. doi: 10.1080/17474086.2021.1995347.
9. Kaushansky K, Drachman JG. The molecular and cellular biology of thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Oncogene*. 2002;21(21):3359–67. doi: 10.1038/sj.onc.1205323.
10. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol*. 2013;98(1):10–23. doi: 10.1007/s12185-013-1382-0.
11. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood*. 1996;87(10):4068–71.
12. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, et al. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest*. 1987;80(1):33–40. doi: 10.1172/JCI113060.
13. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(6):628–38. doi: 10.1016/j.clpt.2004.08.010.
14. Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood*. 2010;116(22):4639–45. doi: 10.1182/blood-2010-04-281717.
15. 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.
16. Kuter DJ. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag. *Blood Rev*. 2022;53:100909. doi: 10.1016/j.blre.2021.100909.
17. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г. и др. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология*. 2010;5(3):36–45.
[Maschan AA, Romyantsev AG, Kovaleva LG, et al. Recommendations of the Russian Expert Panel on diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya*. 2010;5(3):36–45. (In Russ)]
18. Neuner 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.
19. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780–817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
20. Wang L, Gao Z, Chen XP, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:39003. doi: 10.1038/srep39003.
21. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol*. 2018;181(2):183–95. doi: 10.1111/bjh.15090.
22. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Lancet. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393–402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
23. 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.
24. Зотова И.И., Грицаев С.В., Шилова Е.Р. и др. Агонисты рецептора тромбопоэтина 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.
[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)]
25. Птушкин В.В., Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М. и др. Агонисты рецептора тромбопоэтина 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.
26. Newland A, Bussel JM, Arnold DM, et al. Predictors of Remission in Adults with Immune Thrombocytopenia Treated with Romiplostim. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):735. doi: 10.1182/blood-2018-99-109791.
27. Lucchini E, Palandri F, Volpetti S, et al. Eltrombopag second-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia in an attempt to achieve sustained remission off-treatment: results of a phase II, multicentre, prospective study. *Br J Haematol*. 2021;193(2):386–96. doi: 10.1111/bjh.17334.
28. Newland A, Cervinek L, Eggermann J, et al. Sustained hemostatic platelet counts in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of romiplostim – four European case studies. *Haematologica*. 2011;96(Suppl 2):98, abstract 237.
29. Bussel J, Rodeghiero F, Lyons R, et al. Sustained hemostatic platelet counts in adults with immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of treatment with the TPO receptor agonist romiplostim: report of 9 cases. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118(21): Abstract 3281.
30. Leven E, Miller A, Boulad N, et al. Successful Discontinuation of Eltrombopag Treatment in Patients with Chronic ITP. *Blood*. 2012;120(21):1085 doi: 10.1182/blood.V120.21.1085.1085.
31. Bussel J, Wang X, Lopez A, Eisen M. Case study of remission in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim. *Hematology*. 2016;21(4):257–62. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000041.
32. Stasi R, Newland A, Godeau B, et al. An interim analysis of a phase 2, single-arm study of platelet responses and remission rates in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim. *Blood*. 2013;122(21):1074.
33. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013;121(3):537–45. doi: 10.1182/blood-2012-04-425512.
34. Gonzalez-Lopez TJ, Gonzalez-Porras JR, Arefi M, et al. Sustained response after short-medium-term treatment with eltrombopag in patients with ITP. *Blood*. 2013;122(21):2323. doi: 10.1182/blood.V122.21.2323.2323.
35. Ghadaki B, Nazi I, Kelton G, Donald MA. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonist. *Transfusion*. 2013;53(11):2807–12. doi: 10.1111/trf.12139.
36. Gonzalez-Lopez TJ, Sanchez-Gonzalez B, Pascual C, et al. Sustained response after discontinuation of short-and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2015;26(1):83–6. doi: 10.3109/09537104.2013.870987.
37. 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. doi: 10.1002/ajh.23900.
38. Mahevas M, Fain O, Ebbo M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol*. 2014;165(6):865–9. doi: 10.1111/bjh.12888.
39. Cervinek L, Mayer J, Doubek M. Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. *Int J Hematol*. 2015;102(1):7–11. doi: 10.1007/s12185-015-1793-1.
40. Provan D, Taylor L, Nandigham R, et al. Sustained responses following treatment with romiplostim in immune thrombocytopenia: a single-centre experience. *J Hematol Thrombo Dis*. 2014;2(4):147–9. doi: 10.4172/2329-8790.1000147.
41. 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):262–73. doi: 10.1111/bjh.13827.
42. Iino M, Sakamoto Y, Sato T. Treatment-free remission after thrombopoietin receptor agonist discontinuation in patients with newly diagnosed immune

thrombocytopenia: an observational retrospective analysis in real-world clinical practice. *Int J Hematol.* 2020;112(2):159–68. doi: 10.1007/s12185-020-02893-y.

43. Mahevas M, Guillet S, Viillard J-F, et al. Rate of Prolonged Response after Stopping Thrombopoietin-Receptor Agonists Treatment in Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): Results from a Nationwide Prospective Multicenter Interventional Study (STOPAGO). *Blood.* 2021;138(Suppl 1):583. doi: 10.1182/blood-2021-152767.

44. Doobaree IU, Newland A, McDonald V, et al. Primary immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim in routine clinical practice: retrospective study from the United Kingdom ITP Registry. *Eur J Haematol.* 2019;102(5):416–23. doi: 10.1111/ejh.13221.

45. 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/ce-2019-0177.

46. Виноградова О.Ю., Бобкова М.М., Черников М.В. и др. Сохранение ремиссии без лечения у больных иммунной тромбоцитопенией (ИТП) с полным стойким ответом на терапию агонистами тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОр). *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(S1):22.

[Vinogradova OYu, Bobkova MM, Chernikov MV, et al. Sustaining off-treatment remission in immune thrombocytopenia (ITP) patients with complete stable response to thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs). *Gematologiya i transfuziologiya.* 2020;65(S1):22. (In Russ)]

47. Barlassina A, Gonzalez-Lopez TJ, Cooper N, Zaja F. European Delphi panel to build consensus on tapering and discontinuing thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2023:2170999. doi: 10.1080/09537104.2023.2170999. Epub ahead of print.

