

Сучасні підходи до діагностики та терапії імунної тромбоцитопенії у дорослих і дітей

29-30 квітня у режимі онлайн пройшла XI науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань». У секції неонкологічної гематології особливу увагу приділили актуальним питанням імунної тромбоцитопенії з позиції міжнародних стандартів і доказової медицини.



Доповідь завідувача гематологічного відділення КПН «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, професора кафедри внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету, доктора медичних наук Бориса Борисовича Самури була присвячена сучасним підходам до діагностики та терапії імунної тромбоцитопенії у дорослих.

Імунна тромбоцитопенія (ІТП; раніше застосовували термін «імунна, або ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура») є імунно-опосередкованим набутим захворюванням дорослих і дітей, що характеризується тимчасовим або постійним зниженням кількості тромбоцитів і, залежно від ступеня тромбоцитопенії, підвищеним ризиком кровотечі. У 2009 р. Міжнародна робоча група з вивчення імунної тромбоцитопенії провела стандартизацію термінології, визначення та критеріїв оцінки ступеня тяжкості ІТП. Комісія вирішила уникати терміна «ідіопатичний», віддаючи перевагу «імунний», щоб підкреслити імуномедіаторний механізм захворювання. Термін «пурпура» було визнано недоречним, оскільки у значній частині випадків симптоми кровотечі відсутні або мінімальні, проте акронім ІТП зберігся через його широке використання в медичній літературі.

Відповідно до рекомендацій Міжнародної робочої групи з вивчення імунної тромбоцитопенії (2009), розрізняють первинну та вторинну ІТП. Первинна ІТП – це аутоімунний розлад, який характеризується ізольованою тромбоцитопенією ($<100 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитів) у периферичній крові за відсутності будь-якої очевидної ініціувальної та/або основної причини тромбоцитопенії. Первинна ІТП залишається діагнозом виключення; на сьогодні відсутні надійні клінічні або лабораторні параметри для точного встановлення діагнозу. До вторинної ІТП належать усі форми імунно-опосередкованої тромбоцитопенії, крім первинної. Вторинна ІТП є гетерогенним розладом, що виникає на тлі додаткової аутоімунної цитопенії або імунodefіцитних станів, асоціюється з інфекцією (віруси імунodefіциту людини, гепатиту С, вітряної віспи, *Helicobacter pylori*, цитомегаловірус), системними захворюваннями (системний червоний вовчак), хворобами печінки, застосуванням лікарських засобів, наркотичних речовин, хворобами кісткового мозку, нещодавними переливаннями крові та щепленнями проти кору, паротиту та краснухи, спадковою тромбоцитопенією.

Диференціювання первинної та вторинної ІТП є клінічно значущим через їх різну етіологічну природу та різні методи лікування. При вторинній тромбоцитопенії лікування часто спрямоване на основну патологію. У 2019 р. вийшли оновлені керівні принципи Американського товариства гематологів (ASH) щодо ведення пацієнтів з ІТП. Ці рекомендації присвячені лікуванню дорослих і дітей з ІТП та кровотечами, що не загрожують життю. У цьому документі була переглянута термінологія ІТП щодо визначення залежності від кортикостероїдів, відповіді на лікування та дефініції фаз захворювання.

Основною клінічною проблемою первинної ІТП є підвищений ризик кровотечі, хоча симптоми кровотечі не завжди можуть бути наявні. У більшості пацієнтів симптомів немає, незважаючи на низький рівень тромбоцитів. Проте у когортному дослідженні за участю 152 дорослих пацієнтів із тяжкою формою тромбоцитопенії та стійким рівнем тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалось 4-разове підвищення смертності порівняно із загальною популяцією та 4-разове підвищення захворюваності порівняно з іншими пацієнтами. Кровотечі та інфекції однаково часто були причинами смерті пацієнтів, які отримували численні схеми імуносупресивної терапії (J.E.A. Portielje et al., 2001).

Рішення щодо лікування ІТП залежить від багатьох факторів. Дорослим з уперше діагностованою ІТП і кількістю тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$, які не мають симптомів або мають незначні кровотечі зі слизових оболонок і шкіри, за оновленими рекомендаціями ASH слід призначати кортикостероїди (КС) та не використовувати тактику спостереження (умовна рекомендація). Однак для деяких пацієнтів тактика спостереження може бути виправданою. При цьому слід враховувати тяжкість тромбоцитопенії, додаткові супутні захворювання, використання антикоагулянтів або антитромбоцитарних препаратів, потребу у процедурах в майбутньому і вік пацієнта. Дорослим із вперше діагностованою ІТП та кількістю тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$, які не мають симптомів або мають мінімальні кровотечі зі слизових оболонок і шкіри, експерти ASH рекомендують активне спостереження без лікування КС (сильна рекомендація). У пацієнтів з кількістю тромбоцитів на нижньому рівні цього порогу або з додатковими супутніми захворюваннями, які приймають антикоагулянти чи антиагреганти, у майбутньому планують хірургічні втручання, а також у хворих літнього віку (понад 60 років) лікування КС може бути доцільним. У дорослих із вперше діагностованою ІТП та кількістю тромбоцитів $<20 \times 10^9/\text{л}$, які не мають симптомів або мають незначні кровотечі зі слизових оболонок і шкіри, передбачається госпіталізація, а не амбулаторне лікування (умовна рекомендація). У дорослих із кількістю тромбоцитів $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$, які не мають симптомів або мають незначні кровотечі зі слизових оболонок і шкіри, фахівці ASH пропонують амбулаторне лікування, а не госпіталізацію (умовна рекомендація). Госпіталізація може бути корисною для пацієнтів із резистентністю до лікування, при наявності соціальних факторів, невпевненості щодо правильності діагнозу, наявності тяжкої супутньої патології, яка супроводжується високим ризиком розвитку кровотечі, вираженими кровотечами зі слизових оболонок. Пацієнтів, яких не госпіталізують, має спостерігати гематолог протягом 24-72 год з моменту встановлення діагнозу або рецидиву захворювання. У дорослих із вперше діагностованою ІТП експерти ASH рекомендують не застосовувати тривалий курс (>6 тижнів, включаючи лікування та зменшення кількості) преднізолону, а також віддавати перевагу короткому курсу (≤ 6 тижнів; сильна рекомендація). Дорослим із вперше діагностованою ІТП слід вводити

преднізолон (0,5-2,0 мг/кг маси тіла на день) або дексаметазон (40 мг на день протягом 4 днів) як тип КС для початкової терапії (умовна рекомендація). У дорослих із вперше діагностованою ІТП ASH рекомендує застосовувати для початкової терапії лише КС, а не ритуксимаб і КС (умовна рекомендація). Пацієнтам, у яких не досягнута відповідь на лікування КС, як друга лінія терапії пропонується спленектомія, введення агоністів рецепторів тромбопоетину (ТРО-РА) та ритуксимабу.

На підставі даних порівняльного дослідження ефективності різних методів лікування колегія ASH розробила такі доказові настанови. У дорослих із персистуючою понад ≥ 3 міс ІТП, що залежить від КС, або пацієнтів, у яких не досягнута відповідь на КС і заплановане лікування ТРО-РА, ASH рекомендує застосовувати ельтромбопаг або роміпlostим (умовна рекомендація). У дорослих з ІТП, яка залежить від КС, тривалістю ≥ 3 міс або без відповіді на лікування КС ASH пропонує проведення спленектомії або призначення ТРО-РА (умовна рекомендація). За можливості спленектомію слід відкласти щонайменше на 1 рік після встановлення діагнозу через можливість спонтанної ремісії протягом 1 року. У дорослих з ІТП, яка залежить від КС, тривалістю ≥ 3 міс або без відповіді на застосування КС експертна група пропонує ритуксимаб, а не спленектомію (умовна рекомендація), ТРО-РА, а не ритуксимаб (умовна рекомендація).

Кожен з методів лікування другої лінії може бути ефективним, тому підбір препаратів має бути індивідуальним з урахуванням тривалості ІТП, частоти епізодів кровотеч, що вимагають госпіталізації, супутніх захворювань, віку, дотримання прийому ліків, медичної та соціальної підтримки, цінностей та уподобань пацієнта, вартості та доступності лікування (С. Neunert et al., 2019).

Оскільки патологія є рідкісною, основною проблемою всіх рекомендацій щодо ІТП є недостатня кількість інформації про хворобу, невелика кількість порівняльних досліджень щодо різних методів лікування та оновлених даних про старі методи, а через відсутність патофізіологічних відмінностей між стадіями хвороби до кінця не зрозуміло, коли треба розпочинати терапію. Майже всі світові рекомендації засновані на думці експертів (рівень доказовості С), в настановах ASH тільки 2 сильні рекомендації.

Безумовно, КС є стандартною початковою першою лінією терапії для пацієнтів із вперше діагностованою ІТП. Хоча лікування є ефективним в більшості пацієнтів, наявний ризик розвитку ускладнень, зумовлених застосуванням гормональних препаратів, які залежать від дози та тривалості їх прийому. Пульс-терапія дексаметазоном може «працювати» швидше за преднізолон, проте частіше викликає побічні ефекти з боку центральної нервової системи. У невеликої кількості пацієнтів може бути доцільним тривале введення преднізолону в дозі ≤ 5 мг/добу, у більшості пацієнтів ≤ 10 мг/добу при рівні тромбоцитів $>30 \times 10^9/\text{л}$. Тривалість лікування КС – до 6 тижнів. Немає переваг раннього призначення ритуксимабу. Внутрішньовенне введення імуноглобуліну (в/в Ig) або анти-D імуноглобуліну може розглядатися як перша лінія терапії при тяжких кровотечах.

Необхідно забезпечити належний моніторинг стану пацієнтів, які отримують КС, через можливі побічні ефекти: артеріальну гіпертензію, гіперглікемію, розлади сну та настрою, розлади з боку шлунка, глаукому, міопатію та остеопороз. Побічна дія у різних КС має деякі особливості: дексаметазон частіше спричиняє розлади центральної нервової системи, метилпреднізолон – порушення

Продовження на стор. 16.

Визначення термінів у рекомендаціях ASH (2019) при ІТП (С. Neunert, 2019)

Залежна від кортикостероїдів ІТП – постійна потреба у застосуванні преднізолону >5 мг/добу (чи еквівалент кортикостероїдів) або частих курсів кортикостероїдів для підтримання кількості тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ та/або для уникнення кровотечі

Тривала відповідь – кількість тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ і збільшення її принаймні у два рази від початкового рівня через 6 міс

Рання відповідь – кількість тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ і принаймні подвоєння її від початкового рівня через 1 тиждень

Початкова відповідь – кількість тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ і збільшення її принаймні у два рази від початкового рівня через 1 міс

Вперше діагностована ІТП – тривалість ІТП <3 міс

Персистуюча ІТП – тривалість ІТП 3-12 міс

Хронічна ІТП – тривалість ІТП >12 міс

Ремісія – кількість тромбоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$ протягом 12 міс

Сучасні підходи до діагностики та терапії імунної тромбоцитопенії у дорослих і дітей

Продовження. Початок на стор. 15.

вуглеводного обміну й артеріальну гіпертензію, преднізолон – шлунково-кишкову кровотечу (С.Н. Tarantino, 2009).

КС і в/в Іg забезпечують відповідь з боку рівня тромбоцитів у більшості пацієнтів протягом декількох днів, хоча різні критерії частоти відповіді в дослідженнях ускладнюють проведення прямого порівняння між різними видами терапії. Незважаючи на хорошу початкову відповідь, частота стійкої відповіді на використання КС залишається недостатньою. При призначенні повторних циклів терапії КС у спробі досягти або підтримати відповідь з боку рівня тромбоцитів шкода від побічних реакцій може переважити користь від лікування. При неефективності КС у дорослих залучається друга лінія лікування, що включає спленектомію, введення азатиоприну, циклофосфаміду, даназолу, дапсону, мікофенолату мофетилу, ритуксимабу та ТРО-РА.

На 2011 р. було зареєстровано щонайменше 17 досліджень лікування ритуксимабом у дітей і дорослих з ІТП. У дослідженні V.L. Patel (2012) у 26% дітей та 21% дорослих із хронічною ІТП, які отримували монотерапію ритуксимабом у стандартних дозах, підтримувалася відповідь без лікування протягом щонайменше 5 років без значної токсичності. Статистичний аналіз тривалості відповіді з боку рівня тромбоцитів на комбіновану терапію ритуксимабом у дозі 375 мг/м² площі поверхні тіла по 4 інфузії щотижня одночасно з трьома 4-денними циклами дексаметазону по 28 мг/м² через кожні 14 днів з максимальною добовою дозою 40 мг (R + 3Dex) показав, що 44% пацієнтів, які отримували таке лікування, мали довготривалу відповідь понад 5 років після лікування. Жінки мали краще прогнозований довгостроковий результат, ніж чоловіки. Ритуксимаб та три цикли дексаметазону забезпечували відповідь, подібну до такої після спленектомії, у жінок та осіб із тривалістю ІТП менш ніж два роки (J.V. Bussel et al., 2014).

До ТРО-РА, схвалених для лікування ІТП, належать роміплостим та ельтромбопаг. В Україні з групи ТРО-РА доступний тільки ельтромбопаг. Ельтромбопаг – непептидний ТРО-міметик із невеликою молекулярною масою 442,5 d, який зв'язується з трансмембранним доменом рецепторів ТРО людини та індукує фосфорилування рецепторів ТРО з подальшою активацією шляхів JAK2, STAT5, PI-3-кінази та MAP-кінази, але з меншою інтенсивністю, ніж ТРО. Його призначають щодня перорально у формі таблеток (D.J. Kuter, 2010).

У відкритому дослідженні EXTEND оцінювали безпеку та ефективність тривалого лікування ельтромбопагом хронічної/стійкої ІТП у дорослих. Для 302 включених пацієнтів середня тривалість лікування препаратом становила 2,37 року. Введення ельтромбопагу сприяло підвищенню середнього рівня тромбоцитів до 50×10⁹/л або більше протягом 2 тижнів. Загалом 85,8% пацієнтів досягли відповіді (кількість тромбоцитів ≥50×10⁹/л принаймні 1 раз за відсутності терапії порятунку), а 52,0% хворих – тривалої відповіді 25 тижнів або довше. Частота симптомів кровотечі зменшилася з 57% на початку лікування до 16% через 1 рік терапії. 14% пацієнтів вийшли з дослідження через несприятливі явища (гепатобілярна дисфункція, катаракта, тромбоз глибоких вен, інсульт, головний біль, мієлофіброз). У хворих із кількістю тромбоцитів <15×10⁹/л, більшою кількістю застосованих попередньо методів лікування, включаючи спленектомію, ефект від лікування ельтромбопагом був дещо нижчим (R.S.M. Wong, 2017).

Мікофенолату мофетил (МФМ) є антипроліферативним імунодепресантом. Це препарат того самого класу, що й азатиоприн, хоча справляє більш вибірково дію і часто використовується як стероїдозберігаючий засіб, особливо при аутоімунних захворюваннях, включаючи ІТП, і в трансплантології. Протягом багатьох років МФМ був варіантом другої лінії лікування при хронічній ІТП. У британському ретроспективному дослідженні за участю 46 хворих із первинною та вторинною ІТП, третина з яких мала вірусасоційоване захворювання, 52% респондентів досягли відповіді, а 33% – повної відповіді на стандартну дозу МФМ 1 г/добу. Загалом препарат добре

переноситься. Серед небажаних явищ – рідкісні випадки фатальних інфекцій, прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії. МФМ не використовують у період вагітності, він може бути менш ефективним при вірусасоційованій ІТП (A. Taylor et al., 2015).

До хірургічних методів лікування при хронічній ІТП належить спленектомія. Її основними перевагами є висока ймовірність досягнення тривалої ремісії у пацієнтів, невисока вартість порівняно з лікуванням сучасними препаратами, ймовірність відновлення відповіді на лікування лікарськими засобами, лише у 10% хворих відмічається рефрактерність. Попри потенційну ефективність цей метод все рідше використовується у дорослих пацієнтів у США та Європі у зв'язку з наявністю альтернативних варіантів терапії та можливим розвитком несприятливих явищ. Найвідомішим віддаленим ускладненням спленектомії є так званий OPSI-синдром (overwhelming post splenectomy infection), що характеризується тяжкими інфекціями з масивною бактеріємією. Останнім часом визнано, що потенційними небажаними наслідками після зазначеного втручання є тромбози та злоякісні новоутворення. Підвищений ризик розвитку судинних ускладнень стосується як венозної, так і артеріальної системи кровообігу (атеротромбоз, венозний тромбоз, легенева гіпертензія, кардіоваскулярні події). Через ці віддалені ризики показання та терміни спленектомії обговорюються в медичній спільноті (S. Cray, G. Buchanan, 2009; S.Y. Kristinsson, 2014). За можливості спленектомію відкладають на 12-24 міс; перед операцією необхідна аспірація/біопсія кісткового мозку, рекомендується належна імунізація хворих, обов'язкове інформування пацієнтів про побічні ефекти лікування; перевага надається лапароскопічному методу втручання.

При неефективності другої лінії терапії ІТП перед призначенням альтернативних стратегій третьої лінії необхідно оцінити показання до лікування, переглянути діагноз (можлива аспірація і/або біопсія кісткового мозку), оцінити переваги для пацієнта, доцільність спленектомії, розглянути участь хворих у клінічних дослідженнях, врахувати, що синергізм дії препаратів може сприяти зниженню дози КС. Оскільки послідовність ліній терапії не вивчалася у великих дослідженнях, спроби змінити цю послідовність та методи лікування можуть бути ефективними. При виборі варіанта терапії необхідно враховувати уподобання пацієнтів: їх страх і занепокоєння при зниженні рівня тромбоцитів та сприйняття цього факту, толерантність до незначних кровотеч, рівень активності, ставлення до тривалого лікування, бажання уникнути введення КС або спленектомії. Думка пацієнта має бути пріоритетною у прийнятті клінічних рішень.



Про сучасні підходи до ведення ІТП у дітей розповіла **завідувачка кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Наталя Іванівна Макеєва.**

– Якщо проаналізувати еволюцію підходів щодо діагностики ІТП, то виявиться, що вони не зазнали істотних змін протягом останнього століття. У 1939 р. Egerton Elliot написав, що цей «діагноз може бути встановлено лише шляхом виключення інших чинників, які викликають пурпуру». ASH у настановах 2011 р. також задекларувало, що діагноз ІТП встановлюється шляхом виключення інших причин тромбоцитопенії (C. Neunert et al., 2011). У 2019 р. вийшли оновлені керівні принципи ASH щодо підходів до ведення ІТП у дорослих і дітей, які включали тактику спостереження, застосування КС, в/в Іg, анти-D імуноглобуліну, ритуксимабу, спленектомії та ТРО-РА.

У дітей із вперше діагностованою ІТП за відсутності кровотеч або з мінімальними кровотечами експерти ASH рекомендують використовувати тактику спостереження, а не КС (умовна рекомендація). Дітям з уперше діагностованою ІТП, у яких відсутні кровотечі або наявні незначні кровотечі, показана тактика спостереження проти в/в Іg або анти-D імуноглобулін (сильна рекомендація). У разі вперше діагностованої ІТП та незагрозованих для

життя кровотеч зі слизових оболонок та/або погіршення якості життя ASH пропонує преднізолон у дозі 2-4 мг/кг щодня, максимум 120 мг на день, протягом 5-7 днів проти дексаметазону 0,6 мг/кг на день, максимум 40 мг на день, протягом 4 днів (умовна рекомендація). У дітей із вперше діагностованою ІТП із незагрозованими для життя кровотечами зі слизових оболонок та/або погіршенням якості життя рекомендацією курсу КС 7 днів або менше. При вперше діагностованій ІТП із незагрозованими для життя кровотечами зі слизових оболонок та/або погіршенням якості життя більш доцільним є застосування КС, а не в/в Іg чи анти-D імуноглобуліну. У дітей з ІТП, у яких не досягнута відповідь на першу лінію терапії, наявні незагрозовани для життя кровотечі зі слизових оболонок та/або погіршення якості життя, ASH пропонує використовувати ТРО-РА замість ритуксимабу (умовна рекомендація). У разі ІТП без загрозованих для життя кровотеч зі слизових оболонок та/або погіршення якості життя та відповіді на першу лінію терапії ASH рекомендує ТРО-РА проти спленектомії (умовна рекомендація). У дітей з ІТП без загрозованих для життя кровотеч зі слизових оболонок та/або погіршення якості життя і відповіді на першу лінію лікування ASH пропонує замість спленектомії використовувати ритуксимаб (умовна рекомендація; C. Neunert et al., 2019). Отже, для ведення дітей, у яких не отримана відповідь на першу лінію лікування, пріоритет слід надавати ТРО-РА.

Безпеку й ефективність застосування ельтромбопагу у дітей із хронічною ІТП вивчали у рандомізованих багатоцентрових плацебо-контрольованих дослідженнях РЕТІТ та РЕТІТ2. Учасниками стали пацієнти віком 1-17 років із кількістю тромбоцитів <30×10⁹/л, підтвердженою хронічною ІТП протягом принаймні 1 року, у яких не досягнута відповідь щонайменше на один попередній курс терапії ІТП або стався рецидив під час такої терапії та які раніше не отримували ТРО-РА. Діти були розподілені на 3 групи за віком (12-17 років, 6-11 років, 1-5 років) перед рандомізованим розподілом у співвідношенні 2:1 для прийому ельтромбопагу або плацебо впродовж 13-тижневого подвійного сліпого періоду. Пацієнтів, які закінчили подвійний сліпий період, включили у 24-тижневий відкритий період лікування, коли всі вони отримували ельтромбопаг. Первинною кінцевою точкою дослідження РЕТІТ2 була стійка відповідь, визначена як частка осіб, які отримували ельтромбопаг і досягли кількості тромбоцитів ≥50×10⁹/л протягом щонайменше 6 з 8 тижнів з 5-го по 12-й тиждень під час подвійної сліпої рандомізованої фази при відсутності резервної терапії. За даними дослідження, під час застосування ельтромбопагу 40% пацієнтів досягли первинної кінцевої точки. Препарат сприяв підвищенню рівня тромбоцитів у крові в усі періоди спостереження, зниженню частоти виникнення кровотеч з 71% на початковому етапі до 13% під час відкритого періоду, зниження потреби у резервній терапії з 19% спочатку до 13% під час відкритого періоду, зменшення дози базових препаратів для лікування ІТП у 52% дітей на початковому рівні. Загалом ельтромбопаг характеризувався хорошою переносимістю та безпекою. Побічні ефекти, які частіше виникали у разі прийому ельтромбопагу, ніж плацебо, включали назофарингіт (17%), риніт (16%), інфекції верхніх дихальних шляхів (11%) та кашель (11%). Серйозні побічні явища мали місце у 8% пацієнтів, які отримували ельтромбопаг, та 14% дітей, які приймали плацебо. Підвищення рівня аспартатамінотрансферази/аланінамінотрансферази було найпоширенішим небажаним явищем, що призводило до припинення застосування досліджуваного препарату. Про випадки тромбоемболічних подій або злоякісних захворювань системи крові не повідомлялося (J.D. Grainger, 2015).

Фармакотерапія при ІТП у дорослих і дітей має переваги порівняно з хірургічним лікуванням протягом 12-24 міс. Застосування ТРО-РА має переваги над ритуксимабом. Недоцільно чекати хронічної фази ІТП для застосування ТРО-РА, ритуксимабу. При обмеженні ресурсів допускається використання старих методів лікування (МФМ, азатиоприн). Необхідно переглядати діагноз та оцінювати показання до призначення препаратів перед кожною лінією лікування з врахуванням уподобань пацієнтів.

Підготувала **Вікторія Бандалетова**

Більше матеріалів тут:



Для пацієнтів з ІТП* у яких захворювання рецидивує після терапії кортикостероїдами¹

Час поглянути за межі імуносупресивної терапії для досягнення стійкої відповіді²⁻⁵

Пероральна терапія один раз на день

 **РЕВОЛАД™**
ельтромбопаг (у формі ельтромбопагу оламіну)

РЕВОЛАД™ (REVOLADE™)

Важливо: перед використанням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: ельтромбопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імуною (діопатичною) тромбоцитопенією пурпурою (ІТП) віком від 1 року, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Лікування дорослих пацієнтів із набуту апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Противпоказання.** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Особливості застосування.** Застосування ельтромбопагу може спричинити порушення функції печінки і проявляти серйозний токсичний вплив на печінку, що може бути небезпечним для життя. Під час клінічних досліджень лікування ІТП із застосуванням ельтромбопагу за участю пацієнтів спостерігалося підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та непрямой білірубину. Ці порушення були легкими (ступінь 1-2), мали зворотний характер та не супроводжувалися клінічно значущими симптомами, які свідчили б про порушення функції печінки. Слід вимірювати рівні сироваткових АЛТ, АСТ та білірубину перед початком лікування ельтромбопагом, через кожні 2 тижні під час корекції дози та щомісячно після стабілізації дозового режиму. Пацієнтам з ІТП та ураженням печінки лікування ельтромбопагом слід починати зі зниженої дози. Три призначені пацієнтам з порушенням функції печінки необхідні ретельний моніторинг тромбоцитів/тромбоцитів у складенні (ТБУ) включаючи як венозні, так і артеріальні події. Відсутність ТБУ були несерйозними, їх усунули до кінця дослідження. Не спостерігалося жодних специфічних зв'язків між часом початку лікування та розвитком ТБУ. Після припинення лікування ельтромбопагом у пацієнтів з ІТП може повторно виникнути тромбоцитопенія. У разі припинення терапії ельтромбопагом лікування ІТП рекомендується відновити згідно з наявними клінічними рекомендаціями. Кількість тромбоцитів слід перевіряти щотижня протягом 4 тижнів після припинення лікування ельтромбопагом. **Діти.** Зазначені особливості застосування ельтромбопагу для лікування ІТП необхідно враховувати у разі призначення препарату дітям. **Спосіб застосування та дози.** Лікування ельтромбопагом потрібно починати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань або хронічного гепатиту С та його ускладнень. Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **Лікування пацієнтів із хронічною ІТП.** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів $\geq 50\ 000/\text{мл}$ необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Коригування дози базується на зміні кількості тромбоцитів. Не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалося впродовж 1-2 тижнів терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалося впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату. **Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочати зі зменшеної дози – 25 мг 1 раз на добу. Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 25 мг 1 раз на добу. **Моніторинг та коригування дози.** Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів $\geq 50\ 000/\text{мл}$ та підтримувати його для зниження ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. Під час лікування ельтромбопагом необхідно регулярно контролювати показники печінкових ферментів і гематологічні показники та коригувати дозу ельтромбопагу для нормалізації кількості тромбоцитів і мазок периферичної крові, потрібно проводити щотижня до встановлення сталого рівня тромбоцитів ($\geq 50\ 000/\text{мл}$ щонайменше впродовж 4 тижнів). Після цього розгорнутий аналіз крові проводиться щомісяця. Застосовується найменша ефективна доза препарату для підтримки необхідного рівня тромбоцитів. Ельтромбопаг можна застосовувати додатково до інших лікарських засобів для лікування ІТП. Відповідно до клінічного стану слід коригувати дозу супутніх лікарських засобів для лікування ІТП з метою уникнення надмірного збільшення кількості тромбоцитів під час лікування ельтромбопагом. Перед кожним новим коригуванням дози слід зачекати щонайменше 2 тижні після попереднього коригування дози для того, щоб побачити відповідь тромбоцитів пацієнта на лікування. Стандартною кількістю ельтромбопагу для збільшення або зменшення добової дози є 25 мг на добу. **Припинення лікування.** Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо рівень тромбоцитів не підвищився до достатнього для уникнення клінічно значущої кровотечі після 4 тижнів лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг 1 раз на добу. Періодично потрібно проводити клінічне обстеження пацієнта та приймати рішення про продовження лікування на індивідуальній основі. У пацієнтів з ітакочною сенезією слід оцінити можливість проведення спленектомії. Після припинення лікування можлива повторна поява тромбоцитопенії. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (перенесеними принаймні 10% пацієнтів) будь-якого ступеня в дослідженнях лікування ІТП або вірусного гепатиту С були головний біль, анемія, зниження апетиту, безсоння, кашель, нудота, діарея, алопеція, свербіж, біль у м'язах, гіпертермія, втома, гриппоподібні захворювання, астена, озноб і периферичні набряки. **При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, парестезія, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, менорія, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня АЛТ, АСТ та білірубину крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судороги м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорія, пірексія. **При лікуванні ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, ринорія, біль у животі, діарея, нудота, підвищений рівень трансаміназ, ехіміоз, артралгія, м'язові спазми, біль у кістках, втома, фебрильна нейтропенія, пірексія. Часто: нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, знижений апетит, гіпоспіктемія, підвищений апетит, нистюк, депресія, неприємний смак, сухість очей, свербіж очей, катаракта, жовтяниця очей, нечіткість зору, погіршення зору, плаваючі помутніння в склістому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирців на слизовій оболонці рота, блювання, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, підвищений рівень білірубину крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехії, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макулозні висипання, біль у суглобах, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астена, периферичні набряки, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистері з поліаміду/алюмінію свої фольгі/полівінілхлориду. По 4 блистери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блистери (для таблеток по 50 мг) у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Револад Р.П.** UA/11300/01/01; UA/11300/01/02; І-каз МОЗ #2759 від 30.11.2020

* ІТП — імуно тромбоцитопенія

Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад. 2. Tritel P1,2, Hill QA3. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Health at Outcome Meas. 2018 Nov 27;9:369-384. 3. Hohn JP1, Steurer M1. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. Meno. 2018;11(4):241-246. doi: 10.1007/s12254-018-0428-4. Wong RSM1, Salef MN2, Khelif A3, Salama A4, Portella MSO5, Burgess P6, Bussell J3. Safety and efficacy of long term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the ELTEND study. Blood. 2017 Dec 7;129(23):2527-2536. 5. <http://www.revolade.com>

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація гідна розповсюдження в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компанії Novartis. Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety_ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua
Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісес АГ» в Україні. Адреса: 04073, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33