

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-233-243>

Осложнения терапии глюкокортикостероидами у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

С.Г. Захаров¹, Т.А. Митина¹, А.В. Захарова², Р.В. Варданын¹, Е.В. Катаева¹, Ю.Б. Черных¹, Л.Л. Высоцкая¹, Л.В. Иваницкий¹, И.Н. Контиевский¹, О.П. Мадзяра¹, О.Р. Журавлев¹, Н.В. Горгун¹, З.М. Харасова¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 119285 Москва, Мичуринский пр-кт, 6, стр. 15

Контакты: Сергей Геннадьевич Захаров hematologymoniki@mail.ru

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами 1-й линии для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП). Несмотря на высокую эффективность при назначении ГКС пациентам с впервые диагностированной ИТП, только у менее 20 % после отмены препаратов сохраняется адекватный уровень тромбоцитов в крови. Применение ГКС ассоциировано с высокой частотой развития различных нежелательных явлений, в том числе серьезных и жизнеугрожающих. Агонисты рецептора тромбопоэтина – относительно новый класс препаратов, предназначенных для лечения ИТП во 2-й линии. В данном обзоре подробно рассматриваются основные риски фармакотерапии ГКС, а также возможности применения различных агонистов рецептора тромбопоэтина в качестве терапии как 1-й, так и 2-й линии у пациентов с ИТП.

Ключевые слова: глюкокортикостероид, побочный эффект, нежелательное явление, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, агонисты рецептора тромбопоэтина, аватромбопэг

Для цитирования: Захаров С.Г., Митина Т.А., Захарова А.В. и др. Осложнения терапии глюкокортикостероидами у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Онкогематология 2023;18(4):233–43. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-233-243>

Glucocorticosteroid-induced complications in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura

S.G. Zakharov¹, T.A. Mitina¹, A.V. Zakharova², R.V. Vardanyan¹, E.V. Kataeva¹, Yu.B. Chernykh¹, L.L. Vysotskaya¹, L.V. Ivanitskiy¹, I.N. Kontievskiy¹, O.P. Madzyara¹, O.R. Zhuravlev¹, N.V. Gorgun¹, Z.M. Kharasova¹

¹M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Build. 15, 6 Michurinskiy Prospekt, Moscow 119285, Russia

Contacts: Sergey Gennad'evich Zakharov hematologymoniki@mail.ru

Glucocorticosteroids (GCS) are the first-line treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Despite their high efficacy in patients with newly diagnosed ITP, an adequate level of platelets remains after GCS withdrawal in only less than 20 % of patients. Additionally, GCS use is associated with an increased risk of different adverse reactions, including serious and life-threatening ones. Thrombopoietin receptor agonists represent a relatively new class of drugs for treating ITP as a second-line therapy. This paper reviews the risks of GCS pharmacotherapy, as well as the evidence supporting the use of thrombopoietin receptor agonists as both first-line and second-line treatment for patients with ITP.

Keywords: glucocorticoid, side effect, adverse event, idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombopoietin receptor agonists, avatrombopag

For citation: Zakharov S.G., Mitina T.A., Zakharova A.V. et al. Glucocorticosteroid-induced complications in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(4):233–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-233-243>

Введение

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), или иммунная тромбоцитопения, – иммуноопосредованное приобретенное заболевание у взрослых и детей, которое характеризуется транзиторным или устойчивым снижением числа тромбоцитов и в зависимости от степени тромбоцитопении повышенным риском кровотечения [1].

Заболеваемость ИТП в педиатрической популяции, по разным оценкам, варьирует от 2,2 случая на 100 тыс. детей в год (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,9–2,4) до 5,3 случая на 100 тыс. детей в год (95 % ДИ 4,3–6,4). Среди взрослых пациентов заболеваемость находится на уровне около 3,3 случая на 100 тыс. населения в год [2]. Однако отмечается рост заболеваемости ИТП. Так, в Великобритании заболеваемость среди взрослого населения в период с 2003 по 2014 г. возросла с 4,2 до 6,4 случая на 100 тыс. населения в год (ежегодное процентное изменение составило 4,3 %), при этом наибольший рост заболеваемости был отмечен среди женщин в возрастной группе 30–39 лет (ежегодное процентное изменение 8,7 %) [3].

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура приводит не только к повышенному риску кровотечений, иных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4], но и к ухудшению связанного с состоянием здоровья качества жизни (health-related quality of life, HRQoL), при этом основным симптомом, нарушающим качество жизни пациентов, выступает чрезмерная усталость. В мировом исследовании влияния ИТП на HRQoL (Immune thrombocytopenia World Impact Survey, I-WISh) установили, что 85 % пациентов с ИТП жалуются на недостаток энергии, 77 % отмечают сниженную способность заниматься физическими упражнениями, а 75 % – выполнять ежедневную рутину. По мнению 80 % врачей, симптомы ИТП приводят к снижению HRQoL пациента, при этом 66 % отметили, что причиной ухудшения HRQoL у больных являлась усталость. По причине ИТП 49 % пациентов уже сократили или серьезно рассматривали возможность сокращения своего рабочего времени, а 29 % – возможность увольнения [5].

Таким образом, с учетом роста заболеваемости ИТП, в том числе среди молодого трудоспособного населения, а также того факта, что примерно у 17–50 % пациентов с первичной ИТП заболевание перейдет в хроническую форму, требующую длительной поддерживающей терапии [3], не вызывают сомнения актуальность данной патологии и необходимость в разработке эффективных и безопасных методов лечения.

Глюкокортикостероиды – терапия 1-й линии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются терапией 1-й линии при ИТП, согласно как отечественным рекомендациям [6], так и рекомендациям ведущих ми-

ровых научных сообществ. Препаратами выбора при этом являются преднизолон, дексаметазон и метилпреднизолон [7–9].

Преднизолон обладает выраженным противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектом, а также минералокортикоидной активностью, приводя к задержке натрия и воды, что может вызвать ряд нежелательных побочных эффектов. В то же время преднизолон быстро и практически полностью абсорбируется после перорального приема, достигая максимальной плазменной концентрации через 1–3 ч.

Дексаметазон обладает высокой противовоспалительной активностью, в 6 раз превосходящей активность преднизолона, и меньшей способностью вызывать задержку натрия и воды. Этот препарат часто предпочтителен в случаях, когда необходимо максимальное снижение воспаления без существенных эффектов в отношении водно-электролитного баланса (например, у пациентов с сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией). Для дексаметазона характерен более длительный биологический период полувыведения (36–72 ч), чем у преднизолона (12–36 ч). По результатам клинических исследований во взрослой популяции с ИТП отмечают более высокую частоту достижения ответа в начале терапии высокими дозами дексаметазона, чем преднизолона, в сочетании с более хорошим профилем безопасности дексаметазона [10, 11], в то же время у детей с ИТП профили эффективности и безопасности этих режимов были сопоставимы [12].

Целевой уровень тромбоцитов при лечении $>20 \times 10^9/\text{л}$, поскольку концентрация тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$ является фактором риска кровотечений [7, 9]. При этом мировые научные сообщества также сходятся во мнении, что не рекомендуется длительная терапия ГКС даже при уменьшении уровня тромбоцитов на этапе постепенного снижения дозы ГКС, поскольку в данном случае при увеличении длительности лечения побочные эффекты терапии будут превышать лечебные [6, 7, 9].

Согласно рекомендациям Американского общества гематологии (2019), ГКС рекомендуются всем взрослым пациентам с впервые выявленной ИТП и уровнем тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$, у которых отсутствуют какие-либо симптомы или есть незначительные проявления кровотечений на слизистых оболочках или коже [7]. В отечественных рекомендациях данный порог чуть ниже – $20 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии признаков кровотечения (но $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с геморрагическим синдромом) [6].

Глюкокортикостероиды являются высокоэффективными препаратами, давно применяющимися в клинической практике по различным показаниям, с низкой себестоимостью курса лечения и известным профилем эффективности и безопасности. Однако на текущий момент отсутствует четкий консенсус относительно того, когда следует прекратить терапию 1-й линии ГКС и назначить иное лечение, более

подходящее для поддержания длительного ответа [13]. Это зачастую приводит к назначению пациентам с ИТП необоснованно длительной терапии ГКС, которая, как известно, ассоциирована с высоким риском осложнений, таких как нарушения углеводного обмена, увеличение массы тела, остеопороз, катаракта, инфекции и др. [13–15].

Влияние глюкокортикостероидов на метаболизм

Нарушения углеводного обмена, вызванные терапией ГКС, обусловлены целым рядом запускаемых стероидами патогенетических механизмов: усилением инсулинорезистентности, стимуляцией глюконеогенеза и гликогенолиза, подавлением секреции инсулина. Стимуляция глюконеогенеза в печени под действием ГКС происходит за счет активации фосфоенолпируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы [16]. Фосфоенолпируваткарбоксиаза катализирует превращение оксалоацетата в фосфоенолпируват в печени, последний, в свою очередь, является одним из ключевых субстратов в процессе глюконеогенеза [17]. Глюкозо-6-фосфатаза катализирует последнюю реакцию глюконеогенеза, превращая глюкозо-6-фосфат в молекулу глюкозы с образованием побочного продукта в виде ортофосфорной кислоты. Таким образом, стимуляция глюконеогенеза, вызванная ГКС, приводит к повышению концентрации глюкозы в крови [16]. Кроме того, в исследовании К.А. Voortz и соавт. было показано, что дексаметазон, помимо вышеперечисленных механизмов, повышает уровень глюкозы в крови также за счет снижения чувствительности процесса стимулированной глюкозой секреции инсулина в ответ на гипергликемию [18]. Также известно, что ГКС ингибируют транслокацию инсулинзависимого переносчика глюкозы (ГЛЮТ-4) в клетки мышечной ткани — основного места утилизации глюкозы в организме, что, в свою очередь, тоже способствует развитию гипергликемии [19].

Помимо этого, ГКС напрямую влияют на продукцию инсулина β -клетками поджелудочной железы, снижая ее и приводя к формированию инсулинорезистентности [16]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием здоровых добровольцев было показано, что однократный пероральный прием 75 мг преднизолона снижал индекс чувствительности к инсулину при пероральном глюкозотолерантном тесте (oral glucose insulin sensitivity, OGIS) и повышал уровень постпрандиальной глюкозы ($p = 0,009$ и $p = 0,005$ соответственно). Кроме этого, однократный прием 75 мг преднизолона приводил к транзиторному нарушению работы β -клеток поджелудочной железы: отмечали снижение отношения площадей под кривой «концентрация–время» (AUC) С-пептида и глюкозы (на $29 \pm 9\%$; $p = 0,002$) и инсулиногенного индекса (на $59 \pm 15\%$; $p = 0,007$). В другом плацебо-контролируемом исследовании здоровые до-

бровольцы получали преднизолон в дозе 30 мг/сут в течение 15 дней. У этих участников наблюдали значимое повышение уровня глюкозы как натощак ($p = 0,023$), так и после еды ($p < 0,001$), а также увеличение индекса инсулинорезистентности (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) примерно в 2 раза и снижение OGIS ($p = 0,06$ и $p = 0,031$ соответственно) [20]. В исследовании, включившем 150 пациентов в возрасте от 12 до 70 лет дерматологического профиля, которым были назначены ГКС в дозе, эквивалентной 30 мг/сут преднизолона, гипергликемию зарегистрировали у 18,7 % пациентов спустя 1 нед получаемого лечения [21]. По данным М.С. Gulliford и соавт., скорректированное отношение шансов (ОШ) развития сахарного диабета, вызванного назначением 3 и более курсов перорального приема ГКС, составило 1,36 (95 % ДИ 1,10–1,69; $p = 0,005$), популяционный риск (population attributable risk, PAR) — 2 %. Скорректированное ОШ развития сахарного диабета, ассоциированного с получением кумулятивной дозы ГКС, эквивалентной $\geq 2,5$ г гидрокортизона, равнялось 1,25 (95 % ДИ 1,01–1,54), а PAR — 1,5 % [22].

Глюкокортикостероиды влияют и на метаболизм жиров в организме, стимулируя процесс липолиза в зрелых адипоцитах за счет увеличения транскрипции и экспрессии триацилглицероллипазы жировой ткани и гормон-чувствительной липазы, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот в крови. Одновременно ГКС стимулируют отложение высвободившегося жира в висцеральной области, а также в печени, провоцируя формирование висцерального ожирения [23, 24].

Кроме этого, применение ГКС может быть ассоциировано с развитием дислипидемии. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием здоровых мужчин (19–39 лет) применение дексаметазона в дозе 3 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней привело к значимому увеличению (на $9,8 \pm 8,1$ мг/дл) уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [25].

Влияние глюкокортикостероидов на ремоделирование костной ткани: риск остеопороза и переломов

Глюкокортикостероиды оказывают прямое и не прямое влияние на ремоделирование костной ткани. Потеря костной массы происходит в результате увеличения экспрессии лиганда рецептора-активатора ядерного фактора κB , что приводит к увеличению количества остеокластов, выполняющих функцию резорбции костной ткани. Апоптоз остецитов, в свою очередь, индуцирует остеолитический процесс, увеличивая риск переломов еще до снижения минеральной плотности костной ткани. Непрямые эффекты ГКС, повышающие риск переломов, включают снижение массы скелетной мускулатуры, резорбции кальция в почках, уровня половых гормонов и нарушение пульсирующей секреции

паратгормона [26, 27]. По результатам исследования, включившего данные 191 752 пациентов, относительный риск (ОР) перелома, вызванного остеопорозом, составил 3,63 (95 % ДИ 2,54–4,20) у пациентов, которые получали ГКС в суточной дозе ≥ 30 мг при кумулятивной дозе > 5 г [28].

Влияние глюкокортикостероидов на работу надпочечников

При систематическом применении ГКС также наблюдается снижение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы через ингибирование секреции адренокортикотропного гормона и кортикотропин-рилизинг гормона. Этот процесс осуществляется путем отрицательной обратной связи, когда высокие уровни ГКС в крови угнетают синтез и высвобождение кортикотропин-рилизинг гормона и адренокортикотропного гормона. Такое подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может привести к угнетению естественной выработки эндогенных ГКС надпочечниками. Это подавление работы надпочечников также может вызвать атрофию и уменьшение размера коры надпочечников, что в долгосрочной перспективе может снизить способность организма к нормальной продукции эндогенных ГКС после прекращения приема синтетических ГКС [29]. По результатам систематического обзора R. M. Joseph и соавт. было установлено, что среди пациентов, получавших системные ГКС, медианная доля тех, у кого развилась надпочечниковая недостаточность, составила 37,4 % (межквартильный диапазон 13–63 %). При повторном обследовании пациентов спустя 3 года после отмены ГКС выявили, что надпочечниковая недостаточность сохранилась у 15 % пациентов [30]. В исследовании «случай–контроль», включившем 2,4 млн человек, установили, что ОШ развития надпочечниковой недостаточности у пациентов, которым назначили пероральные ГКС, составило 2,0 (95 % ДИ 1,6–2,5) на курс на 1 год [31].

Кроме этого, в условиях продолжительного приема ГКС возможно развитие экзогенного гиперкортицизма (болезни Иценко–Кушинга) [32].

Иммуносупрессивный эффект глюкокортикостероидов

Другие существенные проблемы, связанные с применением ГКС, — иммуносупрессивный эффект и, следовательно, повышенный риск инфекций. Механизм иммуносупрессии при лечении ГКС включает воздействие на клеточные и молекулярные компоненты иммунной системы, снижение продукции цитокинов, миграции лейкоцитов, презентации антигенов и дифференциации лимфоцитов, что приводит к ослаблению иммунного ответа организма. ГКС угнетают продукцию цитокинов, таких как интерлейкины 2, 3, 4 и 6, и интерферон γ , что снижает активность воспалительных и иммунных процессов. Кроме этого, ГКС

снижают миграцию лейкоцитов к воспалительному очагу, уменьшая тем самым иммунный ответ на месте воспаления. ГКС также воздействуют на моноциты и макрофаги, угнетая их способность к фагоцитозу и презентации антигенов. Это ограничивает стимуляцию адаптивного иммунного ответа, который зависит от антигенпрезентирующих дендритных клеток [33, 34].

В недавнем ретроспективном популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, оценили дозозависимость риска инфекций у пациентов, получающих ГКС. В анализ включили 39 938 взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями, из которых за анализируемый период (медиана периода наблюдения составила 4,8 года) по крайней мере одну инфекцию перенести 22 234 (55,7 %) пациента. Госпитализация по поводу инфекции потребовалась 5937 (26,7 %) пациентам, умерли в течение 7 дней от постановки диагноза 1616 (7,3 %) человек. Кумулятивный риск любых инфекций составил 18,3 % (95 % ДИ 17,9–18,7 %) за 1 год наблюдения, 54,7 % (95 % ДИ 54,1–55,2 %) за 5 лет и 76,9 % (95 % ДИ 76,2–77,5 %) за 10 лет. Скорректированное отношение риска инфекций на фоне текущей терапии ГКС против периода без приема ГКС равнялось 1,48 (95 % ДИ 1,39–1,57) для грибковых инфекций и 1,70 (95 % ДИ 1,60–1,80) для бактериальных инфекций [35].

Влияние глюкокортикостероидов на повышение сердечно-сосудистых рисков

Применение ГКС также может быть ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистых рисков, обусловленных повышением артериального давления и развитием гиперкоагуляционных состояний. ГКС могут вызвать повышение артериального давления в результате нескольких механизмов. Один из них связан с задержкой натрия и жидкости в организме, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это приводит к сужению артериол и увеличению периферического сопротивления, что в итоге повышает артериальное давление [36]. Помимо этого, ГКС обладают способностью увеличивать активность коагуляционных факторов и ингибировать фибринолиз, повышая уровни факторов VII, VIII и XI и фибриногена, что, в свою очередь, может способствовать развитию венозной тромбоэмболии, инфаркта и инсульта [37, 38]. По данным проведенного в Великобритании популяционного исследования «случай–контроль», включившего 100 тыс. пациентов, ОШ развития первого в жизни инсульта у пациентов в возрасте 35–74 лет, получавших пероральные ГКС (преднизолон), составило 3,6 (95 % ДИ 1,05–12,8). Среди регулярно за последний год получавших терапию ГКС ОШ достигло 6,4 (95 % ДИ 1,7–24). Примечательно, что при поправке на возраст и статус курения результаты значительно не изменились [39]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании

с участием здоровых мужчин (19–39 лет) применение дексаметазона в дозе 3 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней привело к значимому увеличению уровня систолического артериального давления на $6,5 \pm 9,2$ мм рт. ст. ($p = 0,02$). Также отмечали тенденцию к нивелированию вазодилатирующих эффектов нитроглицерина, оцененных по диаметру плечевой артерии до и после сублингвального приема 0,4 мг нитроглицерина [25].

Влияние глюкокортикостероидов на орган зрения

Применение ГКС также может быть ассоциировано с развитием серьезных заболеваний глаз — катаракты и глаукомы. Патогенетические механизмы, посредством которых применение ГКС может повышать риск развития катаракты (чаще всего заднекапсулярной), включают повышение уровня глюкозы, вызванное увеличением скорости глюконеогенеза, ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы, повышенную проникающую способность катионов, ингибирование глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ингибирование синтеза РНК, потерю аденозинтрифосфата и ковалентное связывание стероидов с белками хрусталика с нарушением структуры и функции белков хрусталика и последующим его помутнением [40].

В условиях длительного применения ГКС также возможно возрастание внутриглазного давления вследствие стимуляции образования внутриглазной жидкости и снижения ее оттока из глаза из-за изменения микроструктуры трабекулярной сети и ее функционирования, что способствует развитию глаукомы [40].

Профиль безопасности глюкокортикостероидов в зависимости от дозы и длительности терапии

В ряде исследований оценили общую частоту нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением ГКС [41–43]. А.К. Waljee и соавт. провели ретроспективное когортное исследование в США с целью установить частоту НЯ, вызванных применением короткими курсами пероральных ГКС. В исследование включили 327 452 амбулаторных пациента в возрасте от 18 до 64 лет, которые получили по меньшей мере 1 курс приема перорального ГКС за 3 года. В течение 30 дней от момента начала приема ГКС отмечался рост частоты развития сепсиса (коэффициент заболеваемости 5,30; 95 % ДИ 3,80–7,41), венозной тромбоэмболии (3,33; 95 % ДИ 2,78–3,99) и переломов (1,87; 95 % ДИ 1,69–2,07), указанные риски снижались в течение 31–90 дней после прекращения применения ГКС. Повышенный риск проявлялся на фоне приема ГКС в дозе, эквивалентной 20 мг/сут преднизолонa (коэффициент заболеваемости составил 4,02 для сепсиса, 3,61 для венозной тромбоэмболии и 1,83 для переломов; $p < 0,001$ во всех случаях) [42].

J.R. Curtis и соавт. оценили частоту развития НЯ на фоне длительного (≥ 60 дней) перорального применения ГКС у 2446 амбулаторных взрослых пациентов (71 % женщин, 29 % мужчин; средний возраст 53 ± 14 лет). Более чем 90 % участников опроса за время приема ГКС перенесли по крайней мере 1 НЯ, при этом 55 % пациентов отмечали наличие по крайней мере 1 НЯ, доставляющего большие неудобства/беспокойства. Наиболее распространенным НЯ (70 %) было увеличение массы тела. Среди наиболее серьезных НЯ отмечали катаракту (15 %) и переломы (12 %). После многофакторной поправки установили, что частота НЯ зависела от кумулятивной дозы ГКС. Среди пациентов, получавших низкие дозы ГКС ($\leq 7,5$ мг/сут преднизолонa), увеличение длительности терапии статистически значимо коррелировало с повышением частоты развития таких НЯ, как акне, образование гематом на коже, увеличение массы тела и катаракта. Повышение суточной дозы в большей степени, чем увеличение длительности терапии, коррелировало с возрастанием частоты переломов и нарушений сна [43].

L. Fardet и соавт. оценили частоту развития НЯ у пациентов, принимавших преднизолон в суточной дозе ≥ 20 мг в течение не менее 3 мес, и сравнили полученные данные с опубликованными. В когортном исследовании, проведенном во Франции, всего участвовали 80 пациентов (76 % женщин, 24 % мужчин) в возрасте старше 18 лет (средний возраст $59,1 \pm 18,7$ года). У 2/3 (63 %) пациентов по окончании 3-месячного периода наблюдения развилась липодистрофия: это осложнение регистрировали чаще, чем у пациентов, получавших ГКС в течение ≤ 3 мес (15–40 %). Вторыми по частоте НЯ были бессонница и нейропсихические нарушения (раздражительность, тревога/депрессия, эйфория/гиперактивность, маниакальные эпизоды), которые манифестировали у 53,8 и 52,5 % пациентов соответственно против 24–58 и 0–18 % пациентов, получавших ГКС в течение ≤ 3 мес. Почти половина пациентов (47,5 %) жаловалась на увеличение аппетита (47,5 %), а 39,1 % женщин с сохраненной менструальной функцией отмечали нарушения цикла (против 12 % у пациенток, получавших ГКС в течение ≤ 3 мес). Кроме этого, у 8,7 % пациентов без артериальной гипертензии в анамнезе после окончания 3-месячного периода наблюдения зарегистрировали впервые диагностированную артериальную гипертензию (по опубликованным данным частота этого НЯ у получавших ГКС может достигать 37 %) [41].

Агонисты рецептора тромбопоэтина

Таким образом, несмотря на то что ГКС являются признанной терапией 1-й линии у пациентов с ИТП, согласно рекомендациям ведущих мировых научных сообществ [7–9], их применение ассоциировано с высоким риском НЯ, в том числе тяжелых и жизнеугрожающих. С учетом профиля НЯ ГКС их использование

(особенно длительное) в соответствии с инструкцией по применению может быть ограничено у пациентов с эндокринными заболеваниями (сахарным диабетом, болезнью Иценко–Кушинга, тяжелым ожирением и др.), заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в том числе с недавно перенесенным инфарктом миокарда), системным остеопорозом, паразитарными и инфекционными заболеваниями и др. Кроме того, ГКС следует применять с осторожностью у беременных пациенток и пожилых лиц (в связи с высоким риском остеопороза и артериальной гипертензии).

Несмотря на то что на первичную терапию ГКС отвечают подавляющее большинство пациентов (около 80 %), только у менее 20 % после отмены ГКС сохраняется адекватный уровень тромбоцитов в крови, что, вероятнее всего, связано с невозможностью длительного лечения этими препаратами ввиду опасений по безопасности [44, 45]. Это послужило причиной поиска и разработки терапевтических альтернатив для пациентов с ИТП, и такой альтернативой стали агонисты рецептора тромбопоэтина (ТПО-РА). ТПО-РА представляют собой факторы роста уровня тромбоцитов, которые по аналогии с эндогенным тромбопоэтином действуют на мегакариоциты и предшественники мегакариоцитов, способствуя их росту и дифференцировке, а также увеличивая продукцию тромбоцитов. Эндогенный тромбопоэтин вырабатывается преимущественно в печени и связывается со специфическими рецепторами, которые расположены на всех клетках мегакариоцитарного ростка и в незначительном количестве на стволовых клетках крови. Это запускает сигнальный каскад, приводящий к дифференцированию стволовых клеток крови по пути мегакариоцитарного ростка, росту мегакариоцитов и предупреждению их апоптоза, что в итоге приводит к повышению уровня тромбоцитов в крови [46–48].

Применение ТПО-РА при ИТП обусловлено тем фактом, что в основе этого заболевания лежат 2 основных патогенетических механизма: повышенная скорость разрушения тромбоцитов в сочетании со снижением физиологической скорости образования тромбоцитов [49]. Поскольку основными целями лечения при ИТП являются увеличение и поддержание концентрации тромбоцитов $\geq 30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ [6, 7], у таких пациентов обосновано применение препаратов, которые повышают выживаемость мегакариоцитов и стимулируют синтез тромбоцитов [49].

Выделяют ТПО-РА 1-го и 2-го поколений. К ТПО-РА 1-го поколения относят рекомбинантные тромбопоэтины человека. Среди ТПО-РА 2-го поколения выделяют пептидные и непептидные препараты. Пептидные ТПО-РА обладают меньшей длиной молекулы по сравнению с естественным тромбопоэтином и требуют включения белка-носителя для обеспечения димеризации. К настоящему моменту был зарегистрирован только один пептидный ТПО-РА (ромиплостим). Непептидные ТПО-РА представляют собой малые

молекулы. Элтромбопаг — первый препарат данной группы, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [50].

В настоящее время ТПО-РА относят к препаратам 2-й линии при лечении ИТП. Препараты этого класса, как и спленэктомия, назначают прежде всего пациентам с персистирующей ИТП (≥ 3 мес) при потере или отсутствии ответа на терапию 1-й линии [6, 7]. Эффективность ТПО-РА вариативна у разных пациентов и зависит от ряда факторов. Например, было показано, что вероятность и сила ответа на терапию ТПО-РА тем выше, чем ниже был у пациента базальный уровень тромбопоэтина. У пациентов с базальной концентрацией тромбопоэтина ≤ 100 пг/мл частота устойчивого ответа на лечение элтромбопагом или ромиплостимом была выше, в то время как у пациентов с уровнем тромбопоэтина > 200 пг/мл, наоборот, шансы достичь устойчивого ответа были относительно невелики [49, 51].

По данным клинических исследований, частота ответа на терапию ТПО-РА может достигать 85–90 % с началом действия через 7–14 дней и устойчивым продолжительным эффектом в отношении повышения уровня тромбоцитов [52, 53]. Кроме этого, лечение ТПО-РА приводит к более значимому улучшению качества жизни пациентов, чем на фоне применения стандартной терапии [54].

В исследовании III фазы, в которое включили 291 пациента с ИТП, получавших ромиплостим в течение в среднем 110 нед, ответа удалось достигнуть у 95 % пациентов (у 97 % без спленэктомии и у 90 % с предшествующей спленэктомией), а концентрация тромбоцитов поддерживалась на целевом уровне в течение 92 % визитов 5-летнего периода наблюдения. НЯ на фоне лечения зарегистрировали почти у всех пациентов (98 %), однако только у 8 % (24/291) отметили связанные с лечением серьезные НЯ. Примечательно, что связанные с лечением серьезные НЯ чаще регистрировали у пациентов, ранее перенесших спленэктомия, чем у тех, у кого данную операцию не проводили (0,17/100 пациенто-недель против 0,089/100 пациенто-недель). Наиболее распространенными связанными с лечением НЯ были тромбоцитопения (1,4 %) и повышение концентрации ретикулина в костном мозге (1,4 %). Единственным связанным с лечением НЯ с частотой ≥ 5 % была головная боль, которая по тяжести не оценивалась как серьезная [52].

Схожие результаты были получены в исследовании долгосрочной эффективности и безопасности элтромбопага EXTEND. В данном исследовании наиболее частыми связанными с лечением НЯ были головная боль (10 %, I и II степеней тяжести по Общим терминологическим критериям для оценки НЯ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 3.0 во всех случаях) и гипербилирубинемия (6 %, I и II степеней тяжести во всех случаях, за исключением 1 пациента с НЯ III степени тяжести). Рецидив тромбоцитопении

зарегистрировали у 16 (8 %) из 210 пациентов, которые временно или постоянно прекратили применение ТПО-РА. Кровотечение, вызванное рецидивом тромбоцитопении, развилось у 2 пациентов (меноррагия III степени тяжести и метроррагия II степени) [53].

А. Mageau и соавт. показали, что повторное назначение ТПО-РА пациентам, у которых ранее не был получен ответ на это лечение, может быть эффективным после перенесенной спленэктомии. В многоцентровое ретроспективное исследование, проведенное во Франции, включили 185 пациентов с ИТП, из них 100 (54,1 %) и 135 (73,0 %) ранее получили по меньшей мере 1 курс лечения ТПО-РА и/или ритуксимабом соответственно. Всем пациентам провели спленэктомию, медиана периода наблюдения после операции составила 39,2 мес. Ответ на спленэктомию зарегистрировали у 144 (77,8 %) из 185 пациентов, в течение периода наблюдения рецидив развился у 23 (12,4 %) больных. ТПО-РА назначили 57 (89,1 %) из 64 пациентов, у которых не зафиксирован ответ на спленэктомию. Из этих 57 пациентов 21 получали тот же ТПО-РА (например, элтромбопаг или ромиплостим), который они получали до спленэктомии и на терапию которого у них наблюдался ответ: в этой когорте ответ на повторную терапию зарегистрировали у 13 (62 %) из 21 больного. Кроме этого, у 28 (90,3 %) из 31 пациента зафиксирован ответ на лечение тем же ТПО-РА, на терапию которого не было получено ответа до спленэктомии. Ритуксимаб назначили 3 пациентам, у которых не было ответа на спленэктомию, но ни у одного из этих пациентов терапия не была эффективна. Таким образом, авторы пришли к выводу, что спленэктомия по-прежнему является актуальным методом лечения для пациентов с ИТП, у которых не получен ответ на ТПО-РА и/или ритуксимаб. При этом при повторном назначении терапия ТПО-РА может быть высокоэффективна даже у тех пациентов, у которых не был зафиксирован ответ на препараты этой группы до спленэктомии [55].

В 2018 г. по результатам пилотных исследований II [56] и III [57] фаз в США был зарегистрирован новый препарат для лечения ИТП — аватромбопаг, представляющий собой низкомолекулярный ТПО-РА. В России препарат был зарегистрирован в 2022 г. (дополет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг) по 2 показаниям: лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, у которых планируется проведение процедуры, и лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов с первичной хронической ИТП и неудовлетворительным ответом на предыдущую терапию. Аватромбопаг относится ко 2-му поколению ТПО-РА, основными преимуществами которого являются возможность перорального приема (в отличие от ромиплостима), широкий диапазон дозирования (от 20 мг 1 раз в неделю до 40 мг/сут) и отсутствие необходимости в соблю-

дении пищевых ограничений (в отличие от элтромбопага) [58].

Н. Al-Samkari и соавт. опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного наблюдательного исследования, проведенного в США, с целью изучить эффективность смены одного ТПО-РА (элтромбопага или ромиплостима) на другой ТПО-РА — аватромбопаг. Конечной точкой в исследовании служило достижение клинического ответа (уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) и полного ответа (уровень тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$). Всего в анализ включили 44 взрослых пациента с ИТП, у которых сменили терапию с элтромбопага или ромиплостима на аватромбопаг. Причинами смены ТПО-РА были большее удобство использования аватромбопага ($n = 23$; 52 %), недостаточный ответ на элтромбопаг или ромиплостим ($n = 14$; 32 %) и НЯ на фоне предшествующей терапии другим ТПО-РА ($n = 7$; 16 %). Медиана длительности лечения аватромбопагом составила 9,2 (2,8–17,2) мес, а еженедельная доза — 140 (20–280) мг. Среди 44 пациентов клинического ответа на фоне терапии аватромбопагом удалось достигнуть у 41 (93 %): 94 % среди получавших ранее ромиплостим и 91 % среди получавших ранее элтромбопаг), полного ответа — у 38 (86 %): 85 и 91 % среди получавших ранее ромиплостим и элтромбопаг соответственно). Медианный уровень тромбоцитов при лечении аватромбопагом был статистически значимо выше, чем на фоне предшествующего применения элтромбопага или ромиплостима ($114 \times 10^9/\text{л}$ против $45 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,0001$) [59].

Отдельно была проанализирована эффективность аватромбопага в зависимости от причины смены препарата. Так, среди тех, у кого предшествующая терапия ТПО-РА была недостаточно эффективна, клинического ответа при лечении аватромбопагом удалось достигнуть в 86 % (12/14) случаев, а полного ответа — в 71 % (10/14) случаев. Медианная концентрация тромбоцитов у таких пациентов также была значимо выше на фоне лечения аватромбопагом, чем элтромбопагом или ромиплостимом ($88 \times 10^9/\text{л}$ против $28 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,025$) [59].

Всего 7 пациентам предшествующий ТПО-РА заменили на аватромбопаг по причине плохой переносимости лечения. Двум пациентам сменили ромиплостим в связи с развитием артралгии и венозной тромбоэмболии. Пяти пациентам заменили элтромбопаг на аватромбопаг в связи с развитием головной боли ($n = 2$), катаракты ($n = 1$), нарушения функции печени по данным лабораторных анализов ($n = 1$) и венозной тромбоэмболии в сочетании с поверхностным тромбофлебитом ($n = 1$). Полный ответ на лечение аватромбопагом отметили у 6 (86 %) из 7 пациентов. Медианный уровень тромбоцитов на фоне лечения аватромбопагом достигал $121 \times 10^9/\text{л}$, что было значимо выше ($p = 0,039$), чем при предшествующей терапии ($56 \times 10^9/\text{л}$). Только 1 пациент прекратил лечение аватромбопагом из-за НЯ (головная боль и тромбофлебит воротной вены), однако у этого пациента в анамнезе

имелось указание на многочисленные тромбоэмболические события, в том числе на фоне предшествующей терапии ТПО-РА [59].

Причинами смены препарата у 23 пациентов были необходимость проведения еженедельных инъекций для ромиплостима и соблюдение особой диеты для элтромбопага (ограничение употребления молочных продуктов и прочих веществ, содержащих поливалентные катионы, из-за снижения всасывания элтромбопага). Клинический ответ в этой группе пациентов был достигнут в 100 % случаев, а полный ответ — в 96 % (у 22 из 23 пациентов). Медианный уровень тромбоцитов на фоне лечения аватромбопагом у таких пациентов достигал $140 \times 10^9/\text{л}$, что было статистически значительно выше ($p = 0,0004$), чем при предшествующей терапии элтромбопагом или ромиплостимом ($70 \times 10^9/\text{л}$) [59].

Таким образом, аватромбопаг был высокоэффективен у пациентов с ИТП, получавших ранее интенсивное лечение, в том числе другими ТПО-РА.

Кроме этого, перевод пациентов на аватромбопаг позволил отменить или сократить дозу ГКС у 18 (96 %) из 19 пациентов, ранее их принимавших. Поскольку лечение аватромбопагом позволило достигнуть клинического ответа у подавляющего большинства пациентов, в том числе у тех, у кого элтромбопаг и ромиплостим ранее были недостаточно эффективны, исследователи пришли к выводу о необходимости более широкого изучения и использования такого подхода у пациентов с рефрактерностью к другим ТПО-РА или плохой переносимостью их применения [59].

В ряде исследований также оценивали возможность применения ТПО-РА в составе терапии ИТП 1-й линии. Y. Arai и соавт. провели систематический обзор и сетевой метаанализ клинических исследований с целью установить эффективность и безопасность ТПО-РА и ритуксимаба в составе терапии впервые диагностированной ИТП. В анализ было включено 21 рандомизированное клиническое исследование ($n = 1898$), во всех исследованиях в качестве ТПО-РА применяли рекомбинантный тромбопоэтин человека. Основной конечной точкой было достижение устойчивого клинического ответа (уровень тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3–6 мес после завершения лечения). Вторичными конечными точками были уровень общего ответа на терапию (достижение концентрации тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2–4 нед после начала терапии 1-й линии) и развитие связанных с лечением НЯ. В отношении достижения устойчивого клинического ответа комбинации ТПО-РА + дексаметазон и ритуксимаб + дексаметазон были статистически значительно более эффективны, чем монотерапия дексаметазоном или плацебо, а комбинация ТПО-РА + дексаметазон была эффективнее комбинации ритуксимаб + плацебо (ОР 5,22; 95 % ДИ 1,61–16,9; $p < 0,01$). На фоне использования ТПО-РА в течение 14 дней с последующим применением дексаметазона на протяжении 4 дней уровень сохранения устойчивого от-

вета после такой краткосрочной терапии все еще был высоким даже через 3 мес после окончания лечения (76,7 %). Таким образом, было доказано, что достижение длительного устойчивого ответа было более вероятно, когда в терапию ИТП 1-й линии помимо дексаметазона также включали ТПО-РА или ритуксимаб. Достижение общего ответа (в течение 2–4 нед после начала терапии 1-й линии) также чаще наблюдали у тех пациентов, которые получали ТПО-РА или ритуксимаб в составе терапии 1-й линии, при этом комбинации ТПО-РА + дексаметазон и ТПО-РА + плацебо были значительно более эффективны, чем ритуксимаб + плацебо (ОР 1,39; 95 % ДИ 0,97–2,01; $p = 0,07$ для комбинации ТПО-РА + дексаметазон; ОР 2,56; 95 % ДИ 1,31–5,01; $p < 0,01$ для ТПО-РА + плацебо). При сравнении безопасности не выявили значимого межгруппового различия по частоте возникновения геморрагических событий. По результатам метаанализа исследователи пришли к выводу, что применение ТПО-РА в составе терапии ИТП 1-й линии позволяет достигать более быстрого и более устойчивого клинического ответа, чем стандартная терапия ГКС без ущерба профилю безопасности, в связи с чем требуется изучение эффективности и безопасности таких режимов лечения в реальной практике с возможным последующим пересмотром клинических рекомендаций [60].

Заключение

Таким образом, ИТП — социально значимое заболевание с тенденцией к росту его распространенности, в том числе среди молодого трудоспособного населения. ГКС, являясь терапией 1-й линии, позволяют достигнуть ответа у подавляющего большинства пациентов, однако этот ответ, как правило, непродолжителен, а применение ГКС ассоциировано с развитием большого количества НЯ, в том числе тяжелых и жизнеугрожающих. ТПО-РА — факторы роста уровня тромбоцитов, которые действуют на мегакариоциты и предшественники мегакариоцитов, способствуя их росту и дифференцировке, а также увеличивая продукцию тромбоцитов. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, ТПО-РА являются терапией 2-й линии, однако результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что их назначение в составе терапии 1-й линии приводит к более высокой частоте достижения клинического ответа в сочетании с более устойчивым, продолжительным ответом, чем применение только стандартной терапии 1-й линии (ГКС). Доптелет (аватромбопаг) относится к ТПО-РА 2-го поколения, основными преимуществами которого, в отличие от остальных препаратов этого класса, являются возможность перорального приема и отсутствие необходимости в соблюдении строгих пищевых ограничений. Появление аватромбопага существенно расширяет возможности врача в подборе эффективной и безопасной терапии для пациентов с хронической ИТП.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- 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
- Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K. et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85(3):174–80. DOI: 10.1002/ajh.21616
- Doobaree I.U., Conway K., Miah H. et al. Incidence of adult primary immune thrombocytopenia in England – an update. *Eur J Haematol* 2022;109(3):238–49. DOI: 10.1111/ejh.13803
- Adelborg K., Kristensen N.R., Nørgaard M. et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2019;17(6):912–24. DOI: 10.1111/jth.14446
- Cooper N., Kruse A., Kruse C. et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol* 2021;96(2):199–207. DOI: 10.1002/ajh.26036
- Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2. Clinical recommendations. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2. (In Russ.).
- Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(23):3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966
- Liu X.G., Bai X.C., Chen F.P. et al. Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2018;107(6):615–23. DOI: 10.1007/s12185-018-2445-z
- Provan D., Arnold D.M., Bussell J.B. 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
- Wei Y., Ji X.B., Wang Y.W. et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood J Am Soc Hematol* 2016;127(3):296–302. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659656
- Mithowani S., Gregory-Miller K., Goy J. et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016;3(10):e489–96. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0
- Bhattacharya S., Ray S.S., Chakrabarti P. et al. A study on high-dose dexamethasone versus prednisolone as frontline therapy in newly diagnosed immune thrombocytopenia in children. *J Hematol Allied Sci* 2022;1(3):111–7. DOI: 10.25259/jhas_12_2021
- Cuker A., Liebman H.A. Corticosteroid overuse in adults with immune thrombocytopenia: cause for concern. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(6):e12592. DOI: 10.1002/rth2.12592
- Chattopadhyay D., Puthalath A.S., Nath U.K. Steroid toxicity in immune thrombocytopenia – a series of unfortunate events: a case report. *Hematology* 2023;11(1):60–8. DOI: 10.33590/emjhematol/10307003
- Alakkas Z., Alzaedi O.A., Somannavar S.S. et al. Steroid-induced diabetes ketoacidosis in an immune thrombocytopenia patient: a case report and literature review. *Am J Case Rep* 2020;21:e923372. DOI: 10.12659/AJCR.923372
- Sari D.A., Samodra G., Kusuma I.Y. Molecular mechanism of glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Pharm Rep* 2021;1(1):1. DOI: 10.51511/pr.1
- Yu S., Meng S., Xiang M. et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase in cell metabolism: roles and mechanisms beyond gluconeogenesis. *Mol Metab* 2021;53:101257. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101257
- Boortz K.A., Syring K.E., Lee R.A. et al. G6PC2 modulates the effects of dexamethasone on fasting blood glucose and glucose tolerance. *Endocrinology* 2016;157(11):4133–45. DOI: 10.1210/en.2016-1678
- Dimitriadis G., Leighton B., Parry-Billings M. et al. Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. *Biochem J* 1997;321(3):707–12. DOI: 10.1042/bj3210707
- Van Raalte D.H., Nofrate V., Bunck M.C. et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of β -cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 2010;162(4):729–35. DOI: 10.1530/EJE-09-1034
- Tariq H., Malik L.M., Azfar N.A. et al. Frequency of steroid induced hyperglycemia in patients with dermatological disorders. *J Pak Assoc Dermatol* 2018;28(1):69–72.
- Gulliford M.C., Charlton J., Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006;29(12):2728–9. DOI: 10.2337/dc06-1499
- Campbell J.E., Peckett A.J., D'souza A.M. et al. Adipogenic and lipolytic effects of chronic glucocorticoid exposure. *Am J Physiol-Cell Physiol* 2011;300(1):C198–209. DOI: 10.1152/ajpcell.00045.2010
- Xu C., He J., Jiang H. et al. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. *Mol Endocrinol* 2009;23(8):1161–70. DOI: 10.1210/me.2008-0464
- Brotman D.J., Girod J.P., Garcia M.J. et al. Effects of short-term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3202–8. DOI: 10.1210/jc.2004-2379
- Buckley L., Humphrey M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2018;379(26):2547–56. DOI: 10.1056/NEJMcp1800214
- Liu Y., Porta A., Peng X. et al. Prevention of glucocorticoid-induced apoptosis in osteocytes and osteoblasts by calbindin-D28k. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):479–90. DOI: 10.1359/JBMR.0301242
- De Vries F., Bracke M., Leufkens H.G.M. et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):208–14. DOI: 10.1002/art.22294
- Nicolaides N.C., Pavlaki A.N., Maria Alexandra M.A. et al. Glucocorticoid therapy and adrenal suppression. In: *Endotext* [Internet]. Eds.: K.R. Feingold, B. Anawalt, M.R. Blackman et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279156/>.
- Joseph R.M., Hunter A.L., Ray D.W. et al. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(1):133–41. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.001
- Mortimer K.J., Tata L.J., Smith C.J.P. et al. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax* 2006;61(5):405–8. DOI: 10.1136/thx.2005.052456
- Chaudhry H.S., Singh G. Cushing syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>.
- Youssef J., Novosad S.A., Winthrop K.L. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42(1):157. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.08.004
- Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L. et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119(12):1198–208. DOI: 10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007
- Wu J., Keeley A., Mallen C. et al. Incidence of infections associated with oral glucocorticoid dose in people diagnosed with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis: a cohort study in England. *CMAJ* 2019;191(25):E680–8. DOI: 10.1503/cmaj.190178
- Hunter R.W., Ivy J.R., Bailey M.A. Glucocorticoids and renal Na⁺ transport: implications for hypertension and salt sensitivity. *J Physiol* 2014;592(Pt 8):1731–44. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.267609

37. Brotman D.J., Girod J.P., Posch A. et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res* 2006;118(2):247–52. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.06.006
38. Maxwell S.R.J., Moots R.J., Kendall M.J. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J* 1994;70(830):863–70. DOI: 10.1136/pgmj.70.830.863
39. Shinton R.A., Maxwell S.R.J., Sagar G. et al. Corticosteroids, hypertension and stroke: the West Birmingham Stroke Project. *J Hypertens* 1990;8(11):1063–4. DOI: 10.1097/00004872-199011000-00026
40. Schäcke H., Döcke W.D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96(1):23–43. DOI: 10.1016/s0163-7258(02)00297-8
41. Fardet L., Flahault A., Kettaneh A. et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol* 2007;157(1):142–8. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07950.x
42. Waljee A.K., Rogers M.A.M., Lin P. et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415. DOI: 10.1136/bmj.j1415
43. Curtis J.R., Westfall A.O., Allison J. et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006;55(3):420–6. DOI: 10.1002/art.21984
44. Pizzuto J., Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the Co-operative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984;64(6):1179–83. DOI: 10.1182/blood.V64.6.1179.1179
45. Kuter D.J. The treatment of immune thrombocytopenia (ITP) – focus on thrombopoietin receptor agonists. *Ann Blood* 2021;6(7):10–21037. DOI: 10.21037/aob-21-23
46. Imbach P., Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2011;365(8):734–41. DOI: 10.1056/NEJMct1014202
47. Debili N., Wendling F., Cosman D. et al. The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to platelets. *Blood* 1995;85(2):391–401. DOI: 10.1182/blood.V85.2.391.391
48. Zauli G., Vitale M., Falcieri E. et al. *In vitro* senescence and apoptotic cell death of human megakaryocytes. *Blood J Am Soc Hematol* 1997;90(6):2234–43. DOI: 10.1182/blood.v90.6.2234
49. Al-Samkari H., Kuter D.J. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719841735. DOI: 10.1177/2040620719841735
50. Солодовников А.Г., Сорокина Е.Ю., Морковин Е.И. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: клиническое применение и оценка эффективности терапии. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2020;10(4):236–43. Solodovnikov A.G., Sorokina E.Yu., Morkovin E.I. Thrombopoietin receptor agonists: clinical use and evaluation of treatment efficacy. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2020;10(4): 236–43. (In Russ.).
51. Song A.B., Goodarzi K., Karp Leaf R. et al. Thrombopoietin level predicts response to treatment with romiplostim in chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2021;96(12):1563–8. DOI: 10.1002/ajh.26338
52. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A. et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161(3):411–23. DOI: 10.1111/bjh.12260
53. Saleh M.N., Bussel J.B., 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
54. Kuter D.J., Mathias S.D., Rummel M. et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol* 2012;87(5):558–61. DOI: 10.1002/ajh.23163
55. Mageau A., Terriou L., Ebbo M. et al. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: new insights for an old treatment. *Am J Hematol* 2022;97(1):10–7. DOI: 10.1002/ajh.26378
56. Bussel J.B., Kuter D.J., Aledort L.M. et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood J Am Soc Hematol* 2014;123(25):3887–94. DOI: 10.1182/blood-2013-07-514398
57. Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J. et al. Avatrombopag, a novel oral thrombopoietin receptor agonist, demonstrates superiority to placebo for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Blood* 2017;130:17. DOI: 10.1111/bjh.15573
58. Al-Samkari H., Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets* 2022;33(2):257–64. DOI: 10.1080/09537104.2021.1881952
59. Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T. et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol* 2022;197(3):359–66. DOI: 10.1111/bjh.18081
60. Arai Y., Jo T., Matsui H. et al. Comparison of up-front treatments for newly diagnosed immune thrombocytopenia – a systematic review and network meta-analysis. *Haematologica* 2018;103(1):163–71. DOI: 10.3324/haematol.2017.174615

Вклад авторов

С.Г. Захаров: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
Т.А. Митина: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания;

А.В. Захарова, Р.В. Варданын: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Е.В. Катаева, Л.В. Иванецкий, О.П. Мадзяра, Н.В. Горгун: подготовка статьи;

Ю.Б. Черных, Л.Л. Высоцкая, И.Н. Контневский, О.Р. Журавлев, З.М. Харасова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных.

Authors' contributions

S.G. Zakharov: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;

T.A. Mitina: concept and design development, verification of critical intellectual content;

A.V. Zakharova, R.V. Vardanyan: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;

E.V. Kataeva, L.V. Ivanitsky, O.P. Madzyara, N.V. Gorgun: article writing;

Yu.B. Chernykh, L.L. Vysotskaya, I.N. Kontievskiy, O.R. Zhuravlev, Z.M. Kharasova: data collection and processing, data analysis and interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>
Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>
А.В. Захарова / A.V. Zakharova: <https://orcid.org/0009-0008-0134-1049>
Р.В. Варданян / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>
Е.В. Катаева / E.V. Kataeva: <https://orcid.org/0000-0003-2650-7646>
Ю.Б. Черных / Yu.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7271-1560>
Л.Л. Высоцкая / L.L. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4604-2842>
Л.В. Иваницкий / L.V. Ivanitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-5761-7891>
И.Н. Контиевский / I.N. Kontievskiy: <https://orcid.org/0000-0001-9337-6784>
О.П. Мадзяра / O.P. Madzyara: <https://orcid.org/0009-0007-6243-1884>
О.Р. Журавлев / O.R. Zhuravlev: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2537>
Н.В. Горгун / N.V. Gorgun: <https://orcid.org/0009-0006-4201-3071>
З.М. Харасова / Z.M. Kharasova: <https://orcid.org/0009-0005-5304-874X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.