

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-32-43>

Результаты долгосрочного лечения резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина

О.Ю. Виноградова¹⁻³, М.М. Панкрашкина¹, Л.А. Муха¹, А.Л. Неверова¹,
М.В. Черников¹, В.В. Птушкин¹⁻⁴

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴кафедра гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Анна Леонидовна Неверова anyuta6549@yandex.ru

Введение. Препараты группы агонистов рецепторов тромбопоэтина (аТПОр), способные имитировать биологический эффект тромбопоэтина, показали высокую эффективность в ряде клинических исследований и реальной клинической практике у пациентов с резистентной первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП). Крайне актуальными представляются оценка успеха применения различных аТПОр в рамках долгосрочного нерандомизированного исследования и сравнение их эффективности.

Цель исследования – оценить долгосрочную эффективность применения препаратов группы аТПОр (ромиплостим и элтромбопаг) у пациентов с первичной ИТП, имеющих резистентность к стандартной терапии, и определить клинико-гематологические факторы прогноза эффективности терапии аТПОр.

Материалы и методы. В исследование включены 456 больных первичной ИТП (127 (28 %) мужчин и 329 (72 %) женщин), имеющих резистентность к стандартной терапии. Пациенты получали терапию аТПОр в ММНКЦ им. С.П. Боткина. Медиана возраста в начале терапии аТПОр составила 59 (9–91) лет. Ромиплостим назначен 339 пациентам (95 (28 %) мужчин и 244 (72 %) женщины), элтромбопаг – 117 (32 (27 %) мужчины и 85 (73 %) женщины).

Результаты. Медиана длительности терапии аТПОр составила 78 (1–583) нед для ромиплостима и 59 (1–572) нед для элтромбопага. В процессе применения аТПОр в общей группе больных ИТП тромбоцитарный ответ получен в 89 % ($n = 405$) случаев, в группе ромиплостима – в 90 % ($n = 306$), в группе элтромбопага – в 85 % ($n = 99$). Ко времени анализа данных в общей когорте больных ИТП у 55 % ($n = 253$) пациентов сохранялся стойкий тромбоцитарный ответ, медиана времени сохранения составила 159 (2–655) нед. Среди пациентов, получавших ромиплостим, эти показатели составили 59 % ($n = 200$) и 149 (2–655) нед, элтромбопаг – 45 % ($n = 53$) и 240 (24–565) нед соответственно. Десятилетняя общая выживаемость при терапии аТПОр независимо от выбранного препарата составила 86 %.

Определены отрицательные предикторы достижения тромбоцитарного ответа на терапию ромиплостимом: ≥ 2 линий терапии до назначения препарата ($p = 0,03$), наличие спленэктомии в анамнезе ($p = 0,02$). Отрицательных предикторов получения тромбоцитарного ответа на терапию элтромбопагом не выявлено.

Заключение. Продemonстрирована долгосрочная эффективность 2 препаратов одного терапевтического класса (аТПОр), ромиплостима и элтромбопага, у пациентов с резистентной ИТП при прямом сравнительном анализе в рамках нерандомизированного исследования. В процессе анализа выявлены клинико-гематологические факторы прогноза долгосрочной эффективности ромиплостима.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, агонист тромбопоэтиновых рецепторов, ромиплостим, элтромбопаг

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Муха Л.А. и др. Результаты долгосрочного лечения резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина. Онкогематология 2024;19(4):32–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-32-43>

Results of long-term treatment with thrombopoietin receptor agonists of resistant primary immune thrombocytopenia

O. Yu. Vinogradova¹⁻³, M. M. Pankrashkina¹, L. A. Mukha¹, A. L. Neverova¹, M. V. Chernikov¹, V. V. Ptushkin¹⁻⁴

¹Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117197, Russia;

³Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

⁴Department of Hematology and Transfusiology named after acad. I.A. Kassirskiy and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Anna Leonidovna Neverova anyuta6549@yandex.ru

Background. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs), which can imitate the biological effect of thrombopoietin, have shown high efficacy in a number of clinical studies and real clinical practice in patients with resistant primary immune thrombocytopenia (ITP). It seems extremely relevant to evaluate the success of using various TPO-RAs in a long-term non-randomized study and their comparative effectiveness.

Aim. To evaluate the long-term efficacy of TPO-RAs (romiplostim and eltrombopag) in patients with primary ITP who are resistant to standard therapy, and to determine the clinical and hematological factors predicting the efficacy of TPO-RAs therapy.

Materials and methods. The study included 456 patients with primary ITP (127 (28 %) men and 329 (72 %) women) who were resistant to standard therapy. Patients received TPO-RAs therapy at the Botkin Hospital. The median age at the start of TPO-RAs therapy was 59 (9–91) years. Romiplostim was received by 339 patients (95 (28 %) men and 244 (72 %) women), eltrombopag – 117 (32 (27 %) men and 85 (73 %) women).

Results. The median duration of TPO-RAs therapy was 78 (1–583) weeks for romiplostim and 59 (1–572) weeks for eltrombopag. During the TPO-RAs therapy the platelet response was obtained in 89 % ($n = 405$) of cases in total group of ITP patients, in the romiplostim group – in 90 % ($n = 306$), in the eltrombopag group – in 85 % ($n = 99$). By the time of data analysis in the total cohort of ITP patients, 55 % ($n = 253$) of patients maintained a sustained platelet response, with a median duration of 159 (2–655) weeks. Among patients receiving romiplostim, these parameters were 59 % ($n = 200$) and 149 (2–655) weeks, for eltrombopag – 45 % ($n = 53$) and 240 (24–565) weeks, respectively. The 10-year overall survival rate with TPO-RAs therapy, regardless of the drug chosen, was 86 %.

Negative predictors of achieving a platelet response to romiplostim therapy were identified: ≥ 2 lines of previous therapy ($p = 0.03$), a history of splenectomy ($p = 0.02$). No negative predictors of platelet response to eltrombopag therapy were identified.

Conclusion. The long-term efficacy of 2 drugs of the same therapeutic class (TPO-RAs), romiplostim and eltrombopag, in patients with resistant ITP was demonstrated in a direct comparative analysis in a non-randomized study. Clinical and hematological factors predicting the long-term effectiveness of romiplostim were identified.

Keywords: immune thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonist, romiplostim, eltrombopag

For citation: Vinogradova O. Yu., Pankrashkina M. M., Mukha L. A. et al. Results of long-term treatment with thrombopoietin receptor agonists of resistant primary immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):32–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-32-43>

Введение

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – приобретенное орфанное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией и симптомами кровоточивости различной степени выраженности, что связано с повышенной деструкцией и неадекватной продукцией тромбоцитов [1–3].

Лечение ИТП в основном направлено на купирование и предотвращение кровотечений, что требует применения лекарственных препаратов, которые способствуют увеличению количества тромбоцитов в крови. Многие годы для этого использовались традиционные методы терапии, направленные на уменьшение

разрушения тромбоцитов и восстановление нормального иммунного ответа, такие как глюкокортикостероиды (ГКС), внутривенное введение иммуноглобулинов, иммуносупрессорные и цитостатические лекарственные препараты, проведение спленэктомии. Однако все перечисленные подходы к лечению ИТП не позволяют добиться безрецидивного течения заболевания у большинства пациентов и влекут за собой достаточно высокий процент развития токсичности, особенно при использовании ГКС [4–9]. Назначение ГКС и иммуноглобулинов в 1-й линии терапии, как правило, успешно только в 80–90 % случаев, при этом в 50 % из них в течение нескольких месяцев или лет

развивается рецидив. У 30 % больных хронической ИТП ГКС оказываются неэффективными или имеют противопоказания к их применению [4]. Как показано в наиболее крупной работе, спленэктомия позволяет добиться ремиссии в 88 % случаев, из них рецидив заболевания наблюдается у трети пациентов, чаще всего в первые 4 года после операции [10]. Начальная эффективность цитостатических препаратов (винкристина, циклофосфамид, азатиоприн и др.), иммуносупрессоров (ритуксимаб, циклоспорин) обычно составляет 30–80 %, однако длительное действие достигается значительно реже [4].

Выделение и клонирование гена тромбопоэтина (ТПО), получение его продукта в рекомбинантной форме в 1994 г. расширили границы понимания механизмов развития ИТП и возможностей ее лечения [11, 12]. Разработаны агонисты рецепторов ТПО (аТПО), способные имитировать биологический эффект ТПО. Препараты показали высокую эффективность в ряде клинических исследований и реальной клинической практике у пациентов с резистентной первичной ИТП как со спленэктомией в анамнезе, так и без нее [13–21]. аТПО активируют рецепторы ТПО, что, в свою очередь, приводит к активации и созреванию мегакариоцитов и увеличению продукции тромбоцитов [12, 22]. Помимо этого, оказываемое аТПО иммуномодулирующее воздействие позволяет восстанавливать утраченную иммунную толерантность [23]. Используемые сегодня препараты различаются по механизму связывания с рецептором ТПО: ромиплостим, подобно эндогенному ТПО, связывается с экстрацитоплазматическим доменом, а элтромбопаг и аватромбопаг — с трансмембранным доменом рецептора ТПО [12, 24, 25].

К настоящему времени накопился длительный опыт использования ромиплостима и элтромбопага.

Цель исследования — оценить долгосрочную эффективность применения препаратов группы аТПО (ромиплостим и элтромбопаг) у пациентов с первичной ИТП, имеющих резистентность к стандартной терапии; определить клинико-гематологические факторы прогноза их эффективности.

Материалы и методы

В исследование включены 456 больных первичной ИТП (127 (28 %) мужчин и 329 (72 %) женщин), получавших терапию аТПО в ММНКЦ им. С.П. Боткина. Пациенты <18 лет (11 % ($n = 51$) от общей группы) наблюдались у педиатров, по достижении 18 лет — у взрослых гематологов центра.

Диагностика первичной ИТП, стадия заболевания определялись согласно стандартизированной терминологии, разработанной Международным консенсусом экспертов по ИТП, и на основании Национальных клинических рекомендаций [1, 3].

Медиана возраста пациентов при верификации диагноза ИТП составила 53 (1–90) года, при начале

терапии аТПО — 59 (9–91) лет. Шестнадцать (4 %) больных начали получать терапию аТПО в возрасте <18 лет. Медиана времени от первичной диагностики до назначения аТПО составила 17 (1–730) мес (табл. 1). Перед назначением аТПО 87 (19 %) пациентов имели острую стадию ИТП (<3 мес после диагностики), 108 (24 %) — персистирующую (3–12 мес после диагностики), 262 (57 %) — хроническую (≥ 12 мес после диагностики). Медиана количества тромбоцитов перед назначением аТПО составила $20 (1–49) \times 10^9/\text{л}$.

До назначения аТПО 1 линию терапии получили 336 (74 %) больных, ≥ 2 линий — 120 (26 %). Все 456 пациентов получали ГКС (преднизолон, дексаметазон), 27 (6 %) больных также получали ритуксимаб, 28 (6 %) — иммуноглобулин, 9 (2 %) — интерферон, 4 (1 %) — винкристина, 1 (0,25 %) — циклоспорин, 1 (0,25 %) — циклофосфамид (табл. 1). Спленэктомия выполнена 45 (10 %) больным.

Основным показанием для назначения аТПО являлись наличие выраженной тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$), геморрагические проявления, несмотря на множественные курсы терапии ГКС, а у некоторых больных — проведение спленэктомии и применение иммуносупрессантов. В редких случаях, при необходимости оперативного вмешательства по различным причинам, аТПО назначали при количестве тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$.

Пациентам назначали один из двух аТПО — ромиплостим и элтромбопаг. Препарат выбирали большей частью случайно (в зависимости от доступности в момент назначения, при доступности обоих аТПО учитывались индивидуальные особенности и пожелания больных).

Ромиплостим назначен 339 из 456 пациентов (95 (28 %) мужчин и 224 (72 %) женщины), элтромбопаг — 117 (32 (27 %) мужчины и 85 (73 %) женщин) (см. табл. 1).

Медиана возраста перед началом терапии ромиплостимом составила 60 (9–90) лет, элтромбопагом — 56 (9–91) лет. Медиана возраста при верификации диагноза ИТП — 54 (1–89) и 51 (1–90) год соответственно. Медиана времени от момента верификации ИТП до начала терапии ромиплостимом составила 16 (1–730) мес, элтромбопагом — 30 (1–593) мес.

Острую стадию ИТП перед назначением ромиплостима имели 68 (20 %) пациентов, элтромбопага — 19 (16 %); персистирующую стадию — 88 (26 %) и 20 (17 %); хроническую — 184 (54 %) и 78 (67 %) соответственно.

До аТПО 1 линию терапии получили 336 (74 %) пациентов. Из них 245 (72 %) больным назначен ромиплостим, 91 (76 %) — элтромбопаг. Две линии терапии и более до аТПО получили 120 (26 %) пациентов (94 (28 %) — ромиплостим, 26 (24 %) — элтромбопаг).

Перед применением аТПО медиана количества тромбоцитов в когорте ромиплостима составила $20 (1–48) \times 10^9/\text{л}$, элтромбопага — $21 (2–49) \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 1. Характеристика пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) до терапии агонистами рецептора тромбопоэтина (аТПОр)

Table 1. Characteristics of patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) before thrombopoietin receptor agonist (TPO-RAs) therapy

Показатель Parameter	Все пациен- ты (n = 456) Total patients (n = 456)	Ромиплостим (n = 339) Romiplostim (n = 339)	Элтромбопаг (n = 117) Eltrombopag (n = 117)
Мужчины/женщины, n (%) Male/female, n (%)	127 (28)/ 329 (72)	95 (28)/ 244 (72)	32 (27)/ 85 (73)
Медиана возраста при верификации диагноза (диапазон), лет Median age at diagnosis verification (range), years	53 (1–90)	54 (1–89)	51 (1–90)
Число больных <18 лет при диагностике ИТП, n (%) Number of patients <18 years old at ITP diagnosis, n (%)	51 (11)	30 (9)	21 (18)
Медиана возраста при назначении аТПОр (диапазон), лет Median age at TPO-RAs therapy initiation (range), years	59 (9–91)	60 (9–90)	56 (9–91)
Число больных <18 лет при назначении аТПОр, n (%) Number of patients <18 years old at TPO-RAs therapy initiation, n (%)	16 (4)	9 (3)	7 (6)
Медиана времени от верификации диагноза до начала терапии аТПОр (диапазон), мес Median time from diagnosis verification to TPO-RAs therapy initiation (range), months	17 (1–730)	16 (1–730)	30 (1–593)
Число пациентов со стадией заболевания, n (%): Number of patients with disease stage, n (%):			
острой acute	87 (19)	68 (20)	19 (16)
персистирующей persistent	108 (24)	88 (26)	20 (17)
хронической chronic	262 (57)	184 (54)	78 (67)
Медиана количества тромбоцитов при назначении аТПОр (диапазон), 10 ⁹ /л Median platelet count at TPO-RAs therapy initiation (range), 10 ⁹ /L	20 (1–49)	20 (1–48)	21 (2–49)
Число полученных линий терапии ИТП до начала терапии аТПОр, n (%): Number of therapy lines before TPO-RAs therapy initiation, n (%):			
1	336 (74)	245 (72)	91 (76)
≥2	120 (26)	94 (28)	26 (24)
Ранее проводившаяся терапия ИТП, n (%): Previous ITP therapy, n (%):			
глюкокортикостероиды glucocorticosteroids	456 (100)	339 (100)	117 (100)
ритуксимаб rituximab	27 (6)	20 (6)	7 (6)
внутривенный иммуноглобулин intravenous immunoglobulin	28 (6)	19 (6)	9 (8)
интерферон interferon	9 (2)	2 (0,5)	7 (6)
винкристин vincristine	4 (1)	4 (1)	–
циклофосфамид cyclophosphamide	1 (0,25)	1 (0,25)	–
спленэктомия splenectomy	45 (10)	31 (9)	14 (12)

Все 339 (100 %) больных в когорте ромиплостима и 117 (100 %) в когорте элтромбопага получали ГКС. Некоторые (n = 27 (6 %)) из них также получали ритуксимаб (в группе ромиплостима – 20 (6 %) пациен- тов, в группе элтромбопага – 7 (6 %)), иммуноглобулин

(19 (6 %) и 9 (8 %) соответственно), интерферон α (2 (0,5 %) и 7 (6 %) соответственно). В когорте паци- ентов, которым назначен ромиплостим, 4 (1 %) полу- чали лечение винкристином, 2 (0,5 %) – цитостатиче- скими препаратами (циклоспорин, циклофосфамид).

Спленэктомия выполнена 31 (9 %) пациенту в группе ромиплостима и 14 (12 %) – в группе элтромбопага (см. табл. 1).

Ромиплостим назначали в дозе 1–3 мкг/кг ежедневно подкожно с постепенной эскалацией дозы до 10 мкг/кг в случае неудачи терапии. Элтромбопаг применяли перорально 1 раз в день в дозе 50 мг, в случае отсутствия эффекта дозу повышали до 75 мг.

Под тромбоцитарным ответом (ТО) на терапию понимали количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$, под полным ТО (ПТО) – $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, под минимальным ТО (МТО) – $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, под частичным ТО (ЧТО) – $50\text{--}<100 \times 10^9/\text{л}$.

Период от начала терапии до достижения ТО расценивали как время достижения ТО. Период от назначения аТПОр до потери ТО и смены терапии либо при сохранении достигнутого ТО или недостигнутом ТО до даты последнего визита пациента расценивали как длительность наблюдения.

Под выживаемостью без потери ТО понимали время от момента достижения ТО в процессе терапии аТПОр до его потери. Под бессобытийной выживаемостью понимали показатель вероятности дожития при отсутствии следующих событий: отмены терапии из-за неэффективности аТПОр, серьезных нежелательных явлений, сопутствующего заболевания, смерти. Под общей выживаемостью подразумевали показатель вероятности дожития от момента назначения аТПОр.

В случае резистентности к ромиплостиму или элтромбопагу при получении информированного согласия больного переводили с 1-го аТПОр на другой (с ромиплостима на элтромбопаг и наоборот). В случае достижения в процессе терапии аТПОр стабильного ПТО и сохранения его в течение ≥ 4 нед при получении информированного согласия пациента дозу аТПОр постепенно уменьшали и прекращали лечение, в последующем проводя динамическое наблюдение и контролируя показатели гемограммы. Подробные результаты по смене и отмене аТПОр при достижении ПТО опубликованы ранее [26, 27].

Обследование пациентов

В процессе работы у всех больных проводили контроль гемограммы с определением количества тромбоцитов в режиме 1 раз в неделю: на этапе эскалации дозы препарата до достижения ТО (безопасный уровень тромбоцитов, предотвращающий жизнеугрожающие геморрагические события), при подборе индивидуальной дозы аТПОр, снижении дозы препарата после достижения ПТО (для подбора минимальной эффективной дозы препарата, позволяющей сохранить ремиссию). В период лечения аТПОр с подобранной дозой препарата контроль гемограммы проводили в режиме 1 раз в месяц. В случае потери ТО на подобранной не максимальной дозе препарата в процессе повышения дозы аТПОр контроль числа тромбоцитов проводили в режиме 1 раз в неделю. Во всех случаях

потери ТО проводили морфологическое, цитогенетическое и иммунофенотипическое исследования костного мозга. Также для выявления возможной токсичности аТПОр 1 раз в месяц контролировали биохимические показатели крови.

Статистическая обработка данных

Результаты исследования анализировали в апреле 2024 г. Сбор данных и их статистическую обработку провели в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Для оценки характеристик исследуемых групп, длительности терапии, частоты достижения ТО использовали методы описательной статистики (среднее значение, медиана, минимум, максимум, интервал). Для сравнения показателей использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Графики выживаемости построены методом Каплана–Майера. Графики достижения ТО построены обратной функцией метода Каплана–Майера. Проверку статистической значимости (*p*-value) показателей, характеризующих сравнительную эффективность терапии, проводили методом *log-rank*-теста с расчетом χ^2 -критерия Пирсона (*p*). 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 длительности терапии аТПОр составила 78 (1–583) нед для ромиплостима и 59 (1–572) нед для элтромбопага. При этом 85 % пациентов обеих групп получили первично назначенный аТПОр в течение ≥ 3 мес: ромиплостим – 286 (85 %), элтромбопаг – 100 (85 %). Медиана средней недельной дозы ромиплостима составила 4 (1–10) мкг/кг, максимальной – 6 (1–10) мкг/кг; элтромбопага – 50 (25–75) и 50 (25–100) мг соответственно (табл. 2).

В процессе применения аТПОр в общей группе больных ИТП ТО достигнут в 89 % ($n = 405$) случаев, в группе ромиплостима – в 90 % ($n = 306$), в группе элтромбопага – в 85 % ($n = 99$). Медиана времени достижения ТО составила 3 (0–34) нед в общей когорте больных, 3 (0–33) нед – в группе ромиплостима, 6 (0–34) нед – в группе элтромбопага.

Полный и частичный ответ в общей когорте достигнут в 85 % ($n = 386$) случаев; в группе ромиплостима – в 87 % ($n = 295$), элтромбопага – в 78 % ($n = 91$), медиана времени его достижения составила 4 (1–40) и 8 (1–37) нед соответственно.

Полный ТО в общей группе достигнут в 74 % ($n = 338$) случаев, при этом частота его достижения, как и ТО и ЧТО, была выше в группе ромиплостима (79 % ($n = 267$)) по сравнению элтромбопагом (61 % ($n = 71$)) на протяжении всего периода достижения ответа (рис. 1, 2).

Медиана времени получения максимального ТО составила 9 (1–40) нед в общей группе больных

Таблица 2. Применяемая доза и длительность терапии агонистами рецептора тромбопоэтина (аТПОр)

Table 2. Dose and duration of thrombopoietin receptor agonist (TPO-RAs) therapy

Показатель Parameter	Ромиплостим (n = 339) Romiplostim (n = 339)	Эльтромбопаг (n = 117) Eltrombopag (n = 117)
Медиана продолжительности терапии аТПОр (диапазон), нед Median duration of TPO-RAs therapy (range), weeks	78 (1–583)	59 (1–572)
Пациенты с продолжительностью терапии ≥3 мес, n (%) Patients with duration of therapy ≥3 months, n (%)	286 (85)	100 (85)
Медиана средней недельной дозы аТПОр (диапазон) Median average weekly dose of TPO-RAs (range)	4 (1–10) мкг/кг 4 (1–10) µg/kg	50 (25–75) мг 50 (25–75) mg
Медиана максимальной недельной дозы аТПОр (диапазон) Median maximum weekly dose of TPO-RAs (range)	6 (1–10) мкг/кг 6 (1–10) µg/kg	50 (25–100) мг 50 (25–100) mg

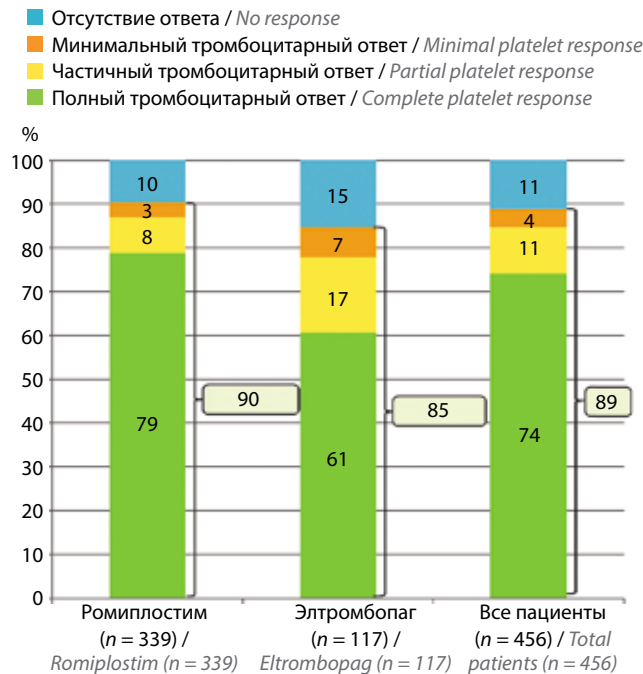


Рис. 1. Тромбоцитарный ответ на терапию агонистами рецептора тромбопоэтина

Fig. 1. Platelet response to thrombopoietin receptor agonist therapy

ИТП, в группе ромиплостима – 9 (1–40) нед, в группе эльтромбопага – 27 (1–36) нед.

Ко времени анализа данных в общей когорте больных ИТП у 55 % (n = 253) пациентов сохранялся стойкий ТО, медиана его сохранения составила 159 (2–655) нед. Среди пациентов, получавших ромиплостим, эти показатели составили 59 % (n = 200) и 149 (2–655) нед, а эльтромбопаг – 45 % (n = 53) и 240 (24–565) нед соответственно (рис. 3).

Терапия аТПОр прекращена у 93 (27 %) пациентов, получавших ромиплостим, и у 52 (45 %) – эльтромбопаг. Основные причины отмены лечения – отсутствие или потеря ТО. Первичная резистентность к ромиплостиму отмечалась в 10 % (n = 33) случаев, к эльтромбопагу – в 15 % (n = 18). Потерю ТО наблюдали у 27 (8 %) больных, получавших ромиплостим, и у 21

(18 %) – эльтромбопаг. Другая причина прекращения терапии – развитие нежелательных явлений: при терапии ромиплостимом – в 2 % (n = 6) случаев, эльтромбопагом – в 1 % (n = 1). Кроме того, в 1 (<1 %) случае причиной отмены ромиплостима стала беременность, а эльтромбопага – отказ пациента от дальнейшего лечения (n = 1 (1 %)). По административной причине (отсутствие аТПОр) у 6 (2 %) больных отменен ромиплостим, у 4 (3 %) – эльтромбопаг. Смерть пациента, не связанная с ИТП и проводимой терапией, стала причиной прекращения лечения в 5 % (n = 19) случаев в группе ромиплостима и в 6 % (n = 7) – в группе эльтромбопага (табл. 3).

Среди пациентов, получавших ромиплостим, 48 % (n = 164) продолжают лечение этим препаратом, а среди получавших эльтромбопаг продолжают терапию тем же препаратом 26 % (n = 31). У 24 % (n = 82) пациентов, получавших ромиплостим, и у 29 % (n = 34) пациентов, получавших эльтромбопаг, при достижении и сохранении стойкого ПТО отменены аТПОр и продолжено наблюдение без терапии [27].

Десятилетняя общая выживаемость при терапии аТПОр независимо от выбранного препарата составила 86 % (рис. 4).

Для определения факторов прогноза достижения ТО при терапии ромиплостимом и эльтромбопагом исследован ряд потенциальных предикторов: возраст пациентов, стадия заболевания, факт проведения спленэктомии в анамнезе, число линий терапии до назначения аТПОр.

Для определения возможного влияния возраста при назначении аТПОр на достижение ТО пациенты разделены на 3 когорты: <40 лет (n = 79), 40–60 лет (n = 101), >60 лет (n = 159). Статистически значимых различий в частоте достижения ТО (при терапии ромиплостимом – 87, 89, 92 %; эльтромбопагом – 80, 80, 90 % соответственно) в указанных возрастных когортах не получено.

Также не получено статистически значимых различий в частоте достижения ТО у больных с острой, персистирующей и хронической стадиями ИТП (при терапии ромиплостимом – 90, 90, 98 %; эльтромбопагом –

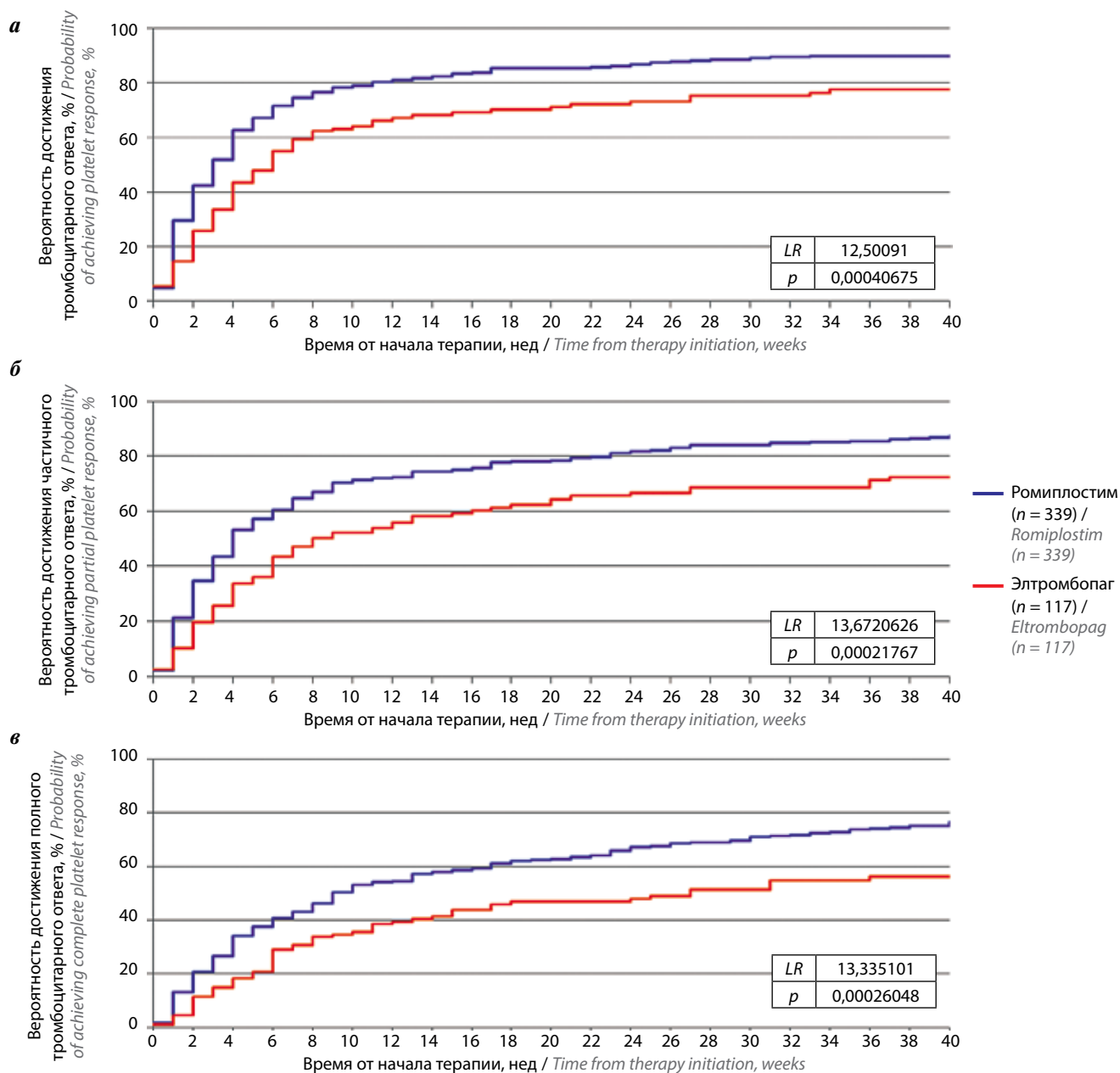


Рис. 2. Время достижения тромбоцитарного (а), частичного тромбоцитарного (б) и полного тромбоцитарного ответа (в) при терапии агонистами рецептора тромбопоэтина. Здесь и на рис. 4, 5: LR — log-rank-тест

Fig. 2. Time to achieve platelet (a), partial platelet (б) and complete platelet response (в) with thrombopoietin receptor agonist therapy. Here and in Fig. 4, 5: LR — log-rank-test

84, 86, 78 % соответственно). Однако при применении ромиплостима отмечена тенденция к различиям в частоте достижения ТО у пациентов с хронической и острой ИТП ($p = 0,07$) и у больных с персистирующей и острой стадиями заболевания ($p = 0,07$). Для элтромбопага такой тенденции не наблюдалось.

При оценке важности такого потенциального предиктора, как наличие спленэктомии в анамнезе, выявлены статистически значимые различия в когорте пациентов, получавших ромиплостим. У больных, которым проведена спленэктомия, частота ТО составила 72 %, у остальных пациентов — 81 % ($p = 0,02$) (рис. 5, а). При применении элтромбопага статисти-

чески значимых различий в частоте достижения ТО в зависимости от факта спленэктомии в анамнезе не получено (у больных с удаленной селезенкой — 63 %, с сохраненной — 82 %).

Статистически значимые различия в достижении ТО также наблюдались в когорте больных, получавших ромиплостим: ТО был значимо выше у пациентов с одной линией терапии в анамнезе (89 %) по сравнению с больными, получившими ≥ 2 линий (83 %) ($p = 0,03$) (рис. 5, б). В группе элтромбопага значимой разницы в достижении ТО у пациентов с 1 (86 %) или ≥ 2 (78 %) линий терапии в анамнезе не получено.

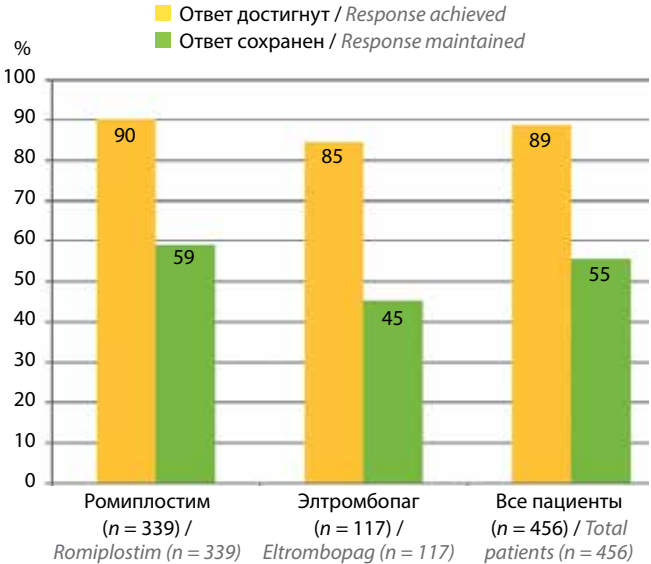


Рис. 3. Частота достижения и сохранения тромбоцитарного ответа при терапии агонистами рецептора тромбопоэтина
Fig. 3. Frequency of achievement and maintenance of platelet response during therapy with thrombopoietin receptor agonists

Таким образом, в результате поиска факторов, влияющих на частоту получения ТО при терапии аТПОр, определены следующие предикторы эффективности ромиплостима: факт спленэктомии в анамнезе больных и число линий терапии до применения аТПОр. Такие параметры, как возраст пациентов, стадия заболевания, не имели существенного значения. Для достижения ТО на эльтромбопаг статистически значимых предикторов не выявлено.

Обсуждение

В настоящее время наиболее перспективный метод терапии первичной ИТП – применение аТПОр, которые в рамках многочисленных исследований и отдельных клинических наблюдений зарекомендовали себя как высокоэффективные препараты с приемлемым профилем безопасности у большинства пациентов, имеющих резистентность к другим методам лечения, в том числе спленэктомии. Это подтверждают результаты 2 параллельных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований III фазы по применению

Таблица 3. Итоги терапии иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина (аТПОр), n (%)

Table 3. Results of immune thrombocytopenia therapy with thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs), n (%)

Показатель Parameter	Ромиплостим (n = 339) Romiplostim (n = 339)	Эльтромбопаг (n = 117) Eltrombopag (n = 117)
Прекращена терапия аТПОр TPO-RAs therapy was discontinued	93 (27)	52 (45)
Первичная резистентность Primary resistance	33 (10)	18 (15)
Потеря ответа Loss of response	27 (8)	21 (18)
Нежелательные явления Adverse events	6 (2)	1 (1)
Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	1 (<1)	—
Беременность Pregnancy	1 (<1)	—
Отказ от терапии Refusal of therapy	—	1 (1)
Отсутствие препарата The drug is not available	6 (2)	4 (3)
Смерть Death	19 (5)	7 (6)
Продолжение терапии тем же аТПОр Continuation of therapy with the same TPO-RAs	164 (48)	31 (26)
Отмена аТПОр при стойкой ремиссии с сохранением тромбоцитарного ответа Discontinuation of TPO-RAs in case of persistent remission with maintenance of platelet response	82 (24)	34 (29)

ромиплостима при первичной ИТП. Одно из них включало 63 пациента после спленэктомии и 62 — без нее, продемонстрирована общая частота стойкого и транзиторного ТО 79 и 88 % соответственно [24]. Похожие результаты получены в исследовании RAISE, в рамках которого 135 больным с резистентными формами ИТП назначили элтромбопаг, при этом ТО достигнут в 79 % случаев [28].

Опубликованы результаты множества исследований, подтверждающих высокую эффективность всех аТПОр. При этом долгосрочных наблюдений терапии аТПОр у взрослых пациентов с ИТП вне рандомизированных клинических исследований немного, а результаты очень гетерогенны. Например, в работе D.J. Kuter и соавт. 292 пациента с ИТП длительно (до 5 лет) получали ромиплостим [29]. Из них 80 % ранее получали лечение ромиплостимом в предшествующих плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы (длительностью 24 нед и 12 мес). В данной группе пациентов ТО достигнут по крайней мере 1 раз в 95 % случаев и сохранился в 92 %. Среднее количество тромбоцитов составило $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ и поддерживалось стабильными дозами ромиплостима (в среднем 5–8 мкг/кг). В исследовании EXTEND проводилась оценка долгосрочной эффективности и переносимости элтромбопага у 302 взрослых пациентов с ИТП, которые также получали препарат в рамках предыдущего исследования [16]. В 86 % случаев при отсутствии терапии спасения в процессе лечения пациентов зафиксировано количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, в 52 % случаев ответ оказался стабильным в течение ≥ 25 нед.

Схожие результаты получены и в настоящем проспективном нерандомизированном исследовании, включившем 456 пациентов с ИТП, имеющих резистентность к стандартной терапии. аТПОр применяли в качестве 2-й и последующих линий лечения. В общей группе ТО достигнут в 89 % случаев (ПТО — 74 %, ЧТО — 11 %, МТО — 4 %); при применении ромиплостима — в 90 % (ПТО — 79 %, ЧТО — 8 %, МТО — 3 %),

элтромбопага — в 85 % (ПТО — 61 %, ЧТО — 17 %, МТО — 7 %). Стойкий ТО наблюдался в 59 % случаев применения ромиплостима (медианы времени наблюдения — 78 (1–583) нед, средней недельной дозы препарата — 4 (1–10) мкг/кг) и в 45 % — элтромбопага (медиана времени наблюдения — 59 (1–572) нед, средняя недельная доза — 50 мг/сут). Полученные на большой когорте больных результаты соответствуют как данным ранее проведенных рандомизированных клинических исследований, так и результатам описанных ограниченных нерандомизированных исследований [16, 24, 28]. Полученные данные еще раз подтверждают высокую долгосрочную эффективность аТПОр у пациентов с резистентной ИТП и впервые демонстрируют анализ многолетнего лечения ИТП аТПОр на российской когорте больных.

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных результатам терапии аТПОр ИТП, работ, где сравнивается клинический эффект ромиплостима и элтромбопага, немного. Кроме того, нет публикаций по прямому сравнению эффективности этих препаратов.

Что касается не прямых сравнений, то наиболее показательное исследование эффективности аТПОр К. Соорег и соавт. [30]. Авторы оценивали общий ТО и длительность его сохранения. Результаты первичного анализа данных обращали внимание на преимущество применения ромиплостима в достижении ТО (83 %) по сравнению с элтромбопагом (57 %). Это преимущество сохранилось и при последующем анализе спустя 2 года терапии данными препаратами (83 и 67 % соответственно). Однако статистически значимых различий продолжительности ТО не выявлено.

Противоположное мнение высказали А. Forsythe и соавт. В их работе продемонстрированы значимо меньшая необходимость в препаратах спасения, переливании тромбоцитов и меньшее число эпизодов кровотечений (в том числе серьезных) в группе больных, получавших элтромбопаг, по сравнению с ромиплостимом [31].

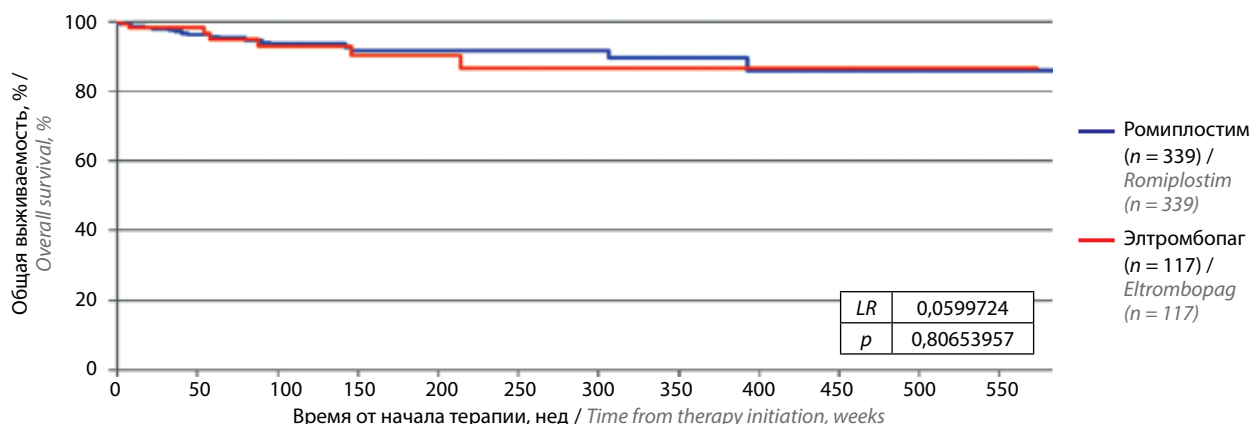


Рис. 4. Общая выживаемость при терапии агонистами рецептора тромбопоэтина
Fig. 4. Overall survival with thrombopoietin receptor agonist therapy

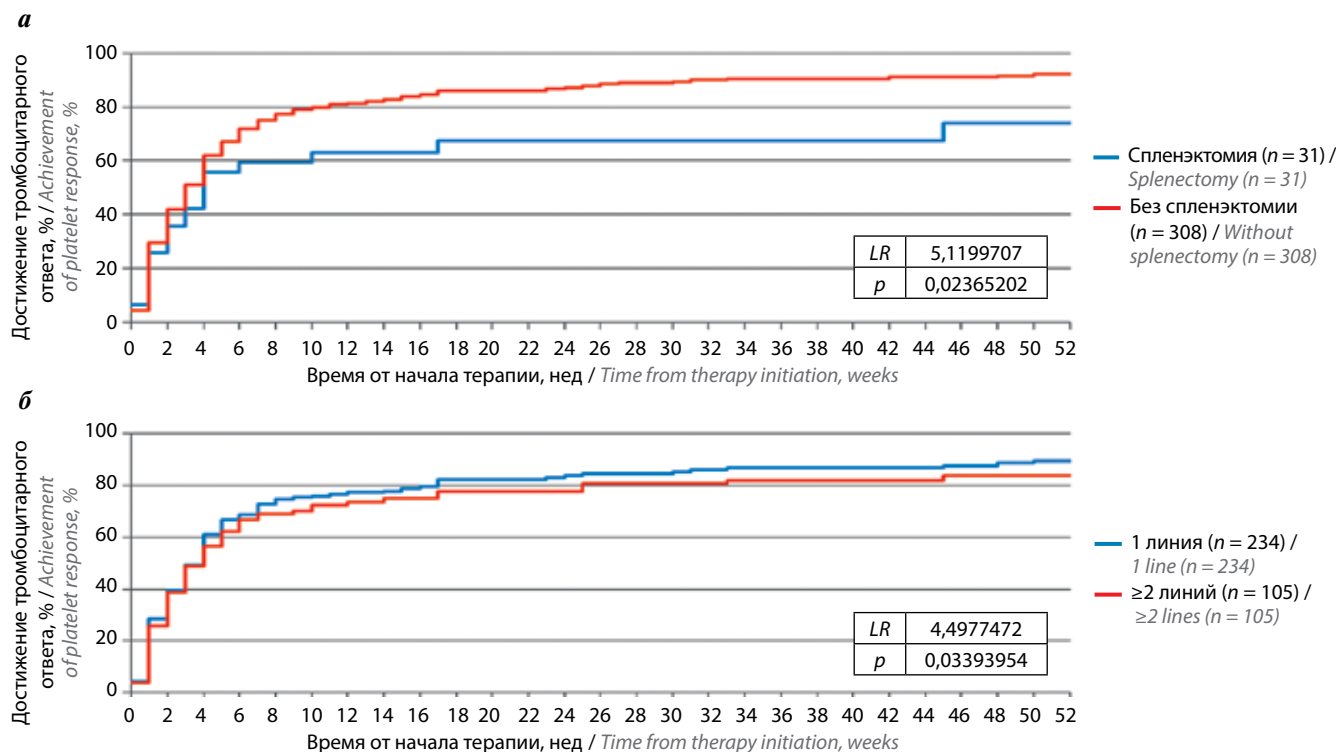


Рис. 5. Время достижения тромбоцитарного ответа (уровень тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$) при терапии ромиплостимом в зависимости от факта спленэктомии в анамнезе (а), числа линий терапии до назначения агонистов рецептора тромбопоэтина (б)
Fig. 5. Time to achieve platelet response (platelet level $>30 \times 10^9/\text{L}$) during romiplostim therapy depending on history of splenectomy (a), the number of therapy lines before thrombopoietin receptor agonists therapy initiation (b)

В систематическом обзоре J. Zhang и соавт., включавшем метаанализ 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (786 участников), представлена 3-я точка зрения: частота общего ТО на терапию аТПОр, стойких ответов, нежелательных явлений, случаев кровотечений, в том числе клинически значимых, а также доля пациентов, получавших экстренную терапию спасения, были одинаковыми при применении обоих аТПОр [32].

В настоящей работе выявлены более высокий уровень ТО при применении ромиплостима (90 %) по сравнению с элтромбопагом (85 %) и статистически значимое преимущество скорости его нарастания при применении ромиплостима (медиана времени достижения МТО — 3 и 6 нед; ЧТО — 4 и 8 нед; ПТО — 9 и 27 нед соответственно). Возможно, это связано с меньшей приверженностью пациентов к лечению при применении препарата в таблетированной форме, а также несоблюдением рекомендуемых для элтромбопага диетических ограничений. При этом 10-летняя общая выживаемость не зависела от выбранного аТПОр (86 % в обеих группах).

Интересен результат влияния ряда факторов (возраст, стадия ИТП, число линий терапии до назначения аТПОр, проведение спленэктомии в анамнезе) на частоту достижения ТО при терапии ромиплостимом и элтромбопагом. Результаты исследования продемонстрировали, что негативно влияют на достижение ТО при получении ромиплостима ≥ 2 линий терапии до

назначения аТПОр ($p = 0,03$), проведение спленэктомии ($p = 0,02$) в анамнезе. Остальные параметры не имели значения. Статистически значимых предикторов частоты достижения ТО при терапии элтромбопагом не обнаружено.

Заключение

Продemonстрирована долгосрочная эффективность 2 препаратов одного терапевтического класса (аТПОр) — ромиплостима и элтромбопага — у пациентов с резистентной ИТП при их прямом сравнительном анализе в рамках нерандомизированного исследования. ТО достигнут в 89 % случаев (из них ПТО — в 74 %) и сохранился ко времени анализа данных (медиана наблюдения — 78 (1–583) нед) в 55 % случаев.

Частота и скорость достижения ТО на аТПОр в исследуемой когорте пациентов были статистически значимо выше в случае применения ромиплостима (90 %; медиана достижения — 3 нед) по сравнению с элтромбопагом (85 %; медиана достижения — 6 нед).

В процессе анализа выявлены клинко-гематологические факторы прогноза долгосрочной эффективности аТПОр. Отрицательными предикторами достижения ТО на терапию ромиплостимом являлись ≥ 2 линий терапии до назначения препарата ($p = 0,03$), наличие спленэктомии в анамнезе ($p = 0,02$). Отрицательных предикторов достижения ТО на терапию элтромбопагом не выявлено.

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
- Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565
- 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.).
- Provan D., Arnold D.V., Bussel 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
- Boyle S., White R.H., Brunson A., Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2013;121(23):4782–90. DOI: 10.1182/blood-2012-12-467068
- Todd S., Sardo Infirri S., Miah H. et al. Splenectomy in immune thrombocytopenia: do changing treatment patterns for ITP affect outcome? Data from the UK ITP registry. *Br J Haematol* 2020;189(S1):11–12.
- Gonzalez-Porras J.R., Escalante F., Pardo E. et al. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yr-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013;91(3):236–41. DOI: 10.1111/ejh.12146
- Park Y.H., Yi H.G., Kim C.S. et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. *Acta Haematol* 2016;135(3):162–71. DOI: 10.1159/000442703
- Ahmed R., Devasia A.J., Viswabandya A. et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: splenectomy in ITP. *Ann Hematol* 2016;95(9):1429–34. DOI: 10.1007/s00277-016-2738-3
- Vianelli N., Palandri F., Polverelli N. et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica* 2013;98(6):875–80. DOI: 10.3324/haematol.2012.075648
- Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 2005;115(12):3339–47. DOI: 10.1172/JCI26674
- Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013;98(1):10–23. DOI: 10.1007/s12185-013-1382-0
- Wang L., Gao Z., Chen X.P. 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
- González-López T.J., Alvarez-Román M.T., Pascual C. et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol* 2016;97(3):297–302. DOI: 10.1111/ejh.12725
- Cines D.B., Wasser J., Rodeghiero F. et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2017;102(8):1342–51. DOI: 10.3324/haematol.2016.161968
- Wong R.S.M., Saleh M.N., Khelif A. et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017;130(23):2527–36. DOI: 10.1182/blood-2017-04-748707
- Scully M., Kaczmarek R., Myers B. et al. Eltrombopag named patient programme for patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2012;157(2):259–60. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08954.x
- Bussel J.B., Provan D., Shamsi T. et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9664):641–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60402-5
- Bussel J.B., Saleh M.N., Vasey S.Y. et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013;160(4):538–46. DOI: 10.1111/bjh.12169
- 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
- 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* 2024;16(2):154–65. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-154-165
- Ionova T.I., Vinogradova O.Yu., Shelekhova T.V. 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. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2024;16(2):154–65. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-154-165
- Wang B., Nichol J.L., Sullivan J.T. 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
- Bao W., Bussel J.B., 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
- Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. 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
- Kuter D.J. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag. *Blood Rev* 2022;53:100909. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100909
- Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю., Черников М.В. и др. Возможности терапии рефрактерной иммунной тромбоцитопении. *MD-Onco* 2024;4(3):16–26. DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-3-16-26
- Pankraskina M.M., Vinogradova O.Yu., Chernikov M.V. et al. Treatment opportunities for refractory immune thrombocytopenia. *MD-Onco* 2024;4(3):16–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-3-16-26
- 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
- Vinogradova O.Yu., Pankrashkina M.M., Neverova A.L. et al. Primary immune thrombocytopenia and thrombopoietin receptor agonists: feasibility of treatment discontinuation upon achieving stable complete platelet response. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2023;16(4):413–25. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-413-425
- Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. et al. 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
29. 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
 30. Cooper K., Matcham J., Helme K., Akehurst R. Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2014;30(1):129–30. DOI: 10.1017/S0266462313000767
 31. 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
 32. Zhang J., Liang Y., Ai Y. et al. Eltrombopag *versus* romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(6):e0198504. DOI: 10.1371/journal.pone.0198504

Вклад авторов

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, ведение больных, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение рукописи, административная поддержка;
М.М. Панкрашкина, Л.А. Муха: сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных;
А.Л. Неверова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
М.В. Черников: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
В.В. Птушкин: окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, patient management, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;
M.M. Pankrashkina, L.A. Mukha: data collection, patient management, data analysis and interpretation;
A.L. Neverova: data collection, data analysis and interpretation, article writing;
M.V. Chernikov: data collection, data analysis and interpretation;
V.V. Ptushkin: final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>
М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>
Л.А. Муха / L.A. Mukha: <https://orcid.org/0009-0003-2318-6864>
А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>
М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>
В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов

О.Ю. Виноградова, М.М. Панкрашкина: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма», «Амджен»;
В.В. Птушкин: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма», лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях «Амджен».
Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

O.Yu. Vinogradova, M.M. Pankrashkina: lecture fees, participation in clinical trials of Novartis Pharma LLC, Amgen;
V.V. Ptushkin: lecture fees from Novartis Pharma LLC, lecture fees, participation in clinical trials of Amgen.
The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств в ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Funding

The article was prepared based on the results of studies carried out at the expense of budgetary funds in the Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department.
All patients gave written informed consent to participate in the study.