

Национальные клинические рекомендации по диагностике и
лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний
(**истинной полицитемии**, эссенциальной тромбоцитемии,
первичного миелофиброза)
(редакция 2020 г.)

Клиническая онкогематология. 2021;14(2):262–98

Суммированные рекомендации по лечению ИП для всех пациентов

***под кнопкой**

- ☐ Кровопускания/эритроцитаферез для поддержания гематокрита в пределах 40–45 %
- ☐ Препараты ацетилсалициловой кислоты (40–325 мг/сут), при непереносимости или наличии противопоказаний — клопидогрел (75 мг/сут), при непереносимости или наличии противопоказаний для клопидогрела — тикагрелор (90 мг/сут)
- ☐ Устранение сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация АД, концентрации холестерина и глюкозы, массы тела, адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний)
- ☐ При гиперурикемии (в т. ч. при отсутствии симптоматики) применяют аллопуринол в дозе 100–300 мг/сут; препарат назначают под контролем показателей мочевой кислоты в крови
- ☐ Лечение кожного зуда
- ☐ Врачебная тактика при плановых хирургических вмешательствах и лечении у стоматолога

Суммированные рекомендации по лечению ИП для всех пациентов (продолжение)

❑ Лечение кожного зуда

- под кнопкой
- ✓ Патогенетического лечения не существует.
- ✓ Используют препараты ацетилсалициловой кислоты.
- ✓ В качестве симптоматического лечения применяют H1- или H2-антагонисты гистамина, противоэпилептические препараты (прегабалин), анксиолитики (фабомотизола дигидрохлорид), ультрафиолетовую фототерапию в комбинации с псораленом (ПУВА).
- ✓ При неэффективности симптоматической терапии — миелосупрессивные препараты (гидроксикарбамид, препараты ИФН- α , пегилированного ИФН- α [пэгинтерферон α -2a, пэгинтерферон α -2b, цепэгинтерферон α -2b] или руксолитиниб)

Суммированные рекомендации по лечению ИП для всех пациентов (продолжение)

☐ Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога

*под кнопкой

- ✓ Должны быть отложены до нормализации показателей эритроцитов и тромбоцитов.
- ✓ При необходимости неотложных хирургических операций предварительно проводят кровопускания/эритроцитаферез до нормализации гематокрита.
- ✓ Проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства

Методы терапевтического воздействия при ИП

❑ Профилактика тромботических осложнений:

*под кнопкой

- антиагреганты:
- ✓ ацетилсалициловая кислота (40–325 мг/сут) /
- ✓ клопидогрел (75 мг/сут) /
- ✓ тикагрелор (90 мг/сут).

❑ Физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов

*под кнопкой

- ✓ гемоксфузии (кровопускания) /
- ✓ эритроцитаферез (ручной или аппаратный).

❑ Циторедуктивная терапия:

*под кнопкой

- ✓ гидроксикарбамид (10–30 мг/кг/сут) /
- ✓ интерферон α (ИФН- α) (1,5–5 млн МЕ 3 раза в неделю) /
- ✓ пегилированный ИФН- α (пэгинтерферон α -2a, пэгинтерферон α -2b, цепэгинтерферон α -2b*) (45–160 мкг 1 раз в неделю) /
- ✓ руксолитиниб /
- ✓ бусульфан.

❑ Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).

❑ Профилактика: контроль факторов риска и лечение сердечно-сосудистых заболеваний.

Риск-адаптированная терапия ИП

Рекомендации по лечению пациентов из группы низкого риска тромботических осложнений

* Под кнопкой

□ Циторедуктивная терапия применяется в случаях:

- плохой переносимости кровопусканий/эритроцитафереза;
- при частых кровопусканиях: необходимости проведения гемоэксфузий чаще 1 раза в 3 месяца;
- симптоматической или прогрессирующей спленомегалии (исключая синдром Бадда—Киари и другие причины портальной гипертензии);
- признаках прогрессирования заболевания (потеря массы тела, потливость, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза).

Рекомендации по лечению пациентов из групп промежуточного и высокого риска тромботических осложнений

***под кнопкой**

- ☐ Циторедуктивная терапия показана во всех случаях.
- ☐ Выбор препарата определяется возрастом больного.
- ☐ Переход на другую линию терапии показан в случае неэффективности проводимой терапии или ее непереносимости

Национальные клинические рекомендации по диагностике и
лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний
(истинной полицитемии, **эссенциальной тромбоцитемии**,
первичного миелофиброза)
(редакция 2020 г.)

Клиническая онкогематология. 2021;14(2):262–98

Методы терапевтического воздействия при ЭТ

☐ Профилактика тромботических осложнений:

- профилактика артериальных тромбозов:
 - ✓ ацетилсалициловая кислота (40–325 мг/сут) /
 - ✓ клопидогрел (75 мг/сут) /
 - ✓ тиклопидин (500–750 мг/сут);
- профилактика венозных тромбозов:
 - ✓ низкомолекулярные гепарины (НМГ).

☐ Циторедуктивная терапия:

- цитостатические препараты:
 - ✓ гидроксикарбамид (10–30 мг/кг/сут) /
 - ✓ ИФН-α (1,5–5,0 млн МЕ 3 раза в неделю) /
 - ✓ пегилированный ИФН-α (пэгинтерферон α-2а, пэгинтерферон α-2b, цепэгинтерферон α-2b) (45–160 мкг 1 раз в неделю) /
 - ✓ анагрелид (2–10 мг/сут).

☐ Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).

Суммированные рекомендации по лечению ЭТ

Для всех больных

- ☐ Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (устранение факторов риска).
- ☐ Препараты ацетилсалициловой кислоты (40–325 мг/сут), при резистентности к ним и/или их непереносимости показано назначение других дезагрегантов:
 - ✓ клопидогрел (75 мг/сут) /
 - ✓ тиклопидин (500–750 мг/сут).
- ☐ Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации показателей тромбоцитов. Проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства и продолжена после.

Суммированные рекомендации по лечению ЭТ

Для больных из группы низкого риска — наблюдение

- ❑ Циторедуктивная терапия показана в следующих случаях:
 - тромбоцитоз (тромбоциты $> 1500 \times 10^9/\text{л}$);
 - перед плановыми хирургическими вмешательствами;
 - прогрессирование заболевания (увеличение количества тромбоцитов $> 300 \times 10^9/\text{л}$ за 3 месяца, появление спленомегалии, симптомов общего характера);
 - осложнения (тромбоз или кровотечение).

Суммированные рекомендации по лечению ЭТ

Для больных из группы промежуточного риска

(выбор препарата определяется возрастом больного)

☐ Возраст ≤ 60 лет:

- Первая линия терапии — наблюдение, ИФН- α и/или анагредид;
- Вторая линия терапии — гидроксикарбамид и/или анагредид.

☐ Возраст > 60 лет:

- Первая линия терапии — гидроксикарбамид;
- Вторая линия терапии — анагредид и/или ИФН- α .

Суммированные рекомендации по лечению ЭТ

Для больных из группы высокого риска

☐ Возраст ≤ 40 лет:

- Первая линия терапии — ИФН- α и/или анагредид;
- Вторая линия терапии — гидроксикарбамид.

☐ Возраст > 40 лет:

- Первая линия терапии — гидроксикарбамид;
- Вторая линия терапии — анагредид и/или ИФН- α .

Национальные клинические рекомендации по диагностике и
лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний
(истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии,
первичного миелофиброза)
(редакция 2020 г.)

Клиническая онкогематология. 2021;14(2):262–98

Цели терапии ПМФ

- ❑ контроль заболевания: предупреждение прогрессирования, увеличение общей и безрецидивной выживаемости;
- ❑ облегчение симптоматики, улучшение качества жизни (лечение анемии и других цитопений, уменьшение размеров селезенки, контроль симптомов интоксикации);
- ❑ предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций

Методы терапевтического воздействия при ПМФ

□ аллоТГСК (трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток)

- Кандидатами являются пациенты промежуточного-2 или высокого риска по шкалам DIPSS и DIPSS+, без серьезных сопутствующих заболеваний, с соматическим статусом 0–2 балла по шкале ECOG при наличии HLA-идентичного родственного или неродственного донора (могут рассматриваться также альтернативные источники донорских гемопоэтических стволовых клеток: гаплоидентичный или частично совместимый донор).
- Пациенты низкого и промежуточного-1 риска также являются возможными кандидатами на аллоТГСК при первых признаках прогрессирования заболевания.
- Пациенты в фазе трансформации в ОМЛ могут быть кандидатами на аллоТГСК после проведения индукционной терапии по программе лечения ОМЛ.
- Перед аллоТГСК у больных со значительной спленомегалией целесообразно проведение циторедуктивной терапии, терапии ингибиторами JAK2, а в некоторых случаях также СЭ.
- Пациентам с длительным трансфузионным анамнезом и признаками перегрузки железом перед аллоТГСК рекомендуется проведение хелаторной терапии.

Методы терапевтического воздействия при ПМФ

□ хирургическое лечение (спленэктомия [СЭ], коррекция портальной гипертензии)

- Показания к проведению СЭ: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом, интоксикация, обусловленная большой опухолевой массой, тяжелые гиперкатаболические симптомы, включая кахексию, глубокую анемию, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопению, резистентную к традиционным методам терапии, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва, внепеченочная портальная гипертензия с угрозой кровотечения из желудка и пищевода.
- В период после СЭ необходима циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом, в случае резистентности к ней — терапия кладрибином.
- Больным с портальной гипертензией и варикозным расширением вен необходимо проводить оценку портального кровообращения в динамике. Портальная гипертензия, связанная со спленомегалией, после СЭ разрешается в отличие от случаев вторичной внутрипеченочной обструкции, которые требуют системного портального шунтирования.

Методы терапевтического воздействия при ПМФ

☐ лучевая терапия

- Применяется для контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения.
- Эффективны малые дозы облучения (0,1–0,5 Гр, разделенные на 5–10 сеансов).
- Лучевая терапия на область печени и селезенки имеет кратковременный (3–6 месяцев) эффект, сопряжена с риском усугубления цитопений и в основном проводится больным, имеющим противопоказания к СЭ.

Методы терапевтического воздействия при ПМФ

☐ медикаментозная терапия

- ✓ Цитостатические препараты, как правило, назначают в качестве монотерапии в низких дозах:
 - гидроксикарбамид 10–30 мг/кг/сутки внутрь;
 - меркаптопурин 1–2 мг/кг/сутки внутрь;
 - цитарабин 10–20 мг/м² /сутки в/м или в/в курсом 10–14 дней каждый месяц;
 - бусульфан 0,5–4 мг/сутки внутрь до суммарной дозы 200 мг;
 - ИНФ-α может быть рекомендован как терапия первой линии у больных моложе 60 лет с ранней стадией ПМФ при отсутствии массивной спленомегалии в дозе 1,5–3 млн МЕ подкожно через день, длительно;
 - сочетанное назначение цитостатических препаратов с ИНФ-α может повышать эффективность лечения и позволяет снизить дозы каждого препарата с улучшением переносимости лечения

Методы терапевтического воздействия при ПМФ

☐ медикаментозная терапия

✓ Препараты, стимулирующие эритропоэз:

- используются для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях;
- более эффективны при показателях эритропоэтина менее 125 МЕ/л, отсутствии трансфузионной зависимости и выраженной спленомегалии;
- начальной дозой является 10 000 ед. 3 раза в неделю. Дозу повышают до 20 000 ед. через 1 месяц в случаях, когда ранний ответ не наблюдается;
- при отсутствии ответа лечение следует прекратить через 3–4 месяца;
- общая эффективность введения эритропоэтина составляет около 56 %, а эффект длится в среднем около 1 года

Методы терапевтического воздействия при ПМФ

медикаментозная терапия

- ✓ Глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон)
 - основной клинический эффект заключается в быстром уменьшении симптомов опухолевой интоксикации;
 - обладают значительными побочными реакциями, особенно при длительном применении, и требуют постоянной поддерживающей терапии;
 - применяются в составе комбинированной терапии с иммуномодуляторами и симптоматической терапией в разных дозах и по различным схемам;
 - относительным противопоказанием к терапии глюкокортикостероидами является наличие сахарного диабета и остеопении.

Методы терапевтического воздействия при ПМФ

❑ медикаментозная терапия

- ✓ Андрогены (анаболические стероиды)
 - даназол рекомендуют больным с трансфузионно-зависимой анемией при наличии симптомов опухолевой интоксикации;
 - пациентам с массой тела менее 80 кг даназол назначают в дозе 600 мг/сут, у пациентов с массой тела более 80 кг доза препарата составляет 800 мг/сутки;
 - эффективность терапии оценивают через 6 месяцев;
 - при достижении ответа прием даназола продолжают в дозе 400 мг/сут в течение 6 месяцев с дальнейшим снижением дозы до минимальной, необходимой для поддержания ответа, но не менее 200 мг/сутки;
 - всем больным, получающим даназол, следует не реже 1 раза в месяц выполнять биохимический анализ крови, каждые 6–12 мес. — УЗИ печени. У всех мужчин необходимо исследовать уровень простатического специфического антигена перед началом лечения и периодически повторять измерение на протяжении всего периода лечения;
 - противопоказаниями к назначению андрогенов являются повышение уровня простатического специфического антигена и/или наличие в анамнезе рака простаты

Методы терапевтического воздействия при ПМФ

❑ медикаментозная терапия

- ✓ Ингибиторы JAK2. Официально разрешен к применению на данный момент только руксолитиниб
- препараты влияют как на мутантный (JAK2V617F), так и на дикий тип JAK-киназ, поэтому могут быть эффективны и при лечении больных без мутации JAK2V617F;
- начальная доза препарата зависит от количества тромбоцитов;
- в первые 4 недели терапии дозировку не следует менять;
- показан больным из групп низкого и промежуточного-1 риска, с резистентностью к гидроксикарбамиду, другим цитостатическим препаратам или ИФН-α, а также больным из групп промежуточного-2 и высокого риска;
- препарат выбора у пациентов, которые нуждаются в быстром сокращении размеров селезенки и/или купировании симптомов опухолевой интоксикации перед аллотГСК;
- в случае отмены препарата развивается синдром «цитокиновой отдачи», выражающийся в быстром возврате симптомов интоксикации вплоть до системной воспалительной реакции и спленомегалии. В связи с этим требуется постепенная отмена препарата, назначение глюкокортикостероидов в низких дозах

Методы терапевтического воздействия при ПМФ

□ Гемокомпонентная терапия

- Трансфузии компонентов крови применяют при наличии цитопении с риском опасных для жизни осложнений.
- Переливания эритроцитсодержащих сред показаны при наличии анемического синдрома, при этом неотложность и объем трансфузии определяются степенью недостаточности кровообращения, а не уровнем гемоглобина.
- Целевая концентрация гемоглобина при проведении гемокомпонентной терапии должна быть выше 70 г/л, а при наличии сердечно-сосудистой патологии — выше 90 г/л.
- Показанием к переливанию тромбоконцентрата служит число тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома. При наличии повышенного потребления тромбоцитов (лихорадка, инфекции, наличие геморрагического синдрома) или вторичной коагулопатии из-за нарушения функции печени необходимо поддерживать число тромбоцитов выше $20 \times 10^9/\text{л}$.
- При наличии признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания или кровотечения целевое количество тромбоцитов, поддерживаемое с помощью трансфузий, должно быть более $50 \times 10^9/\text{л}$.

Низкий и промежуточный-1 риск (IPSS, DIPSS, DIPSS+)

- ✓ У пациентов этой группы вероятны длительная (7–15 лет) продолжительность жизни и низкий риск прогрессирования заболевания с исходом в ОМЛ.
- ✓ Применение агрессивных методов лечения сопряжено с более высоким риском побочных эффектов, чем риск прогрессирования заболевания.
- ✓ При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений оправдано только динамическое наблюдение.
- ✓ При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1–2 лет от начала заболевания следует обсудить возможность проведения аллоТГСК.
- ✓ Терапию следует начинать при появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность больного:
 - коррекция анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз (дарбопоэтин- α , эпоэтин- α , эпоэтин- β), андрогенами (даназол);
 - купирование симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикостероидами (преднизолон).

Низкий и промежуточный-1 риск (IPSS, DIPSS, DIPSS+)

- ✓ Быстро прогрессирующая симптоматическая спленомегалия с угрозой разрыва селезенки, наличие симптомов общего характера, неэффективность симптоматической терапии служат показаниями для проведения циторедуктивной терапии.
- ✓ В качестве патогенетических средств могут быть рекомендованы ингибиторы JAK2:
 - у больных низкого риска ингибиторы JAK2 показаны в случае прогрессирующей и/или сопровождающейся симптомами спленомегалии при неэффективности гидроксикарбамида и/или ИФН- α ;
 - у больных из группы промежуточного-1 риска ингибиторы JAK2 рекомендованы при наличии симптомов опухолевой интоксикации или прогрессирующей спленомегалии в качестве второй и последующих линий терапии, т. е. при неэффективности стандартной циторедуктивной терапии (гидроксикарбамид, ИФН- α) в течение 3–6 мес.

Промежуточный-2 и высокий риск (IPSS, DIPSS, DIPSS+)

- ✓ При выборе тактики лечения больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии следует обсудить возможность проведения аллотГСК.
- ✓ При невозможности планирования аллотГСК проводят циторедуктивную и симптоматическую терапию.
- ✓ Преимущественно выбирают препараты в соответствии с клиническими проявлениями заболевания как для улучшения качества жизни, так и для увеличения ее продолжительности.
- ✓ Основной перспективой дальнейшего улучшения результатов лечения у больных, отнесенных в группы промежуточного-2 и высокого риска, является применение ингибиторов JAK2.
- ✓ Назначение ингибиторов JAK2 показано в рамках первой линии терапии при наличии симптоматической спленомегалии и/или симптомов общего характера в сочетании со значительной спленомегалией. Для больных из этих групп риска нет других лекарственных средств для быстрого сокращения размера селезенки и улучшения качества жизни.