

УДК 616.155.294

**ТЕРАПИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ,
ИЛИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ
(Обзор литературы)**

*Эсенгелди к. Айжамал, А.А. Садыкова, Г.Т. Каратаева,
Мурзабек к. Асел, С.М. Маматова, О.Э. Эсенгелдиева, Ж.Б. Мадалбекова*

Представлены данные мировой литературы по тактике и выбору терапии иммунной тромбоцитопении, которая оказалась сложной и требующей поэтапного подхода. Предложены различные варианты лечения 1-, 2- и 3-й линий, включающие как существующие, так и новые эффективные лекарственные препараты, недавно появившиеся на рынке, в частности агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг), значительно расширившие возможности консервативного лечения заболевания. Представленные рекомендации могут помочь специалистам-гематологам выработать индивидуальную тактику ведения каждого конкретного больного с иммунной тромбоцитопенией и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопения; иммунная тромбоцитопения; дети; взрослые; терапия.

**ИДИОПАТИЯЛЫК ТРОМБОЦИТОПЕНИЯНЫ
ЖЕ ИММУНДУК ТРОМБОЦИТОПЕНИЯНЫ ДАРЫЛОО
(Адабияттарга сереп салуу)**

*Эсенгелди к. Айжамал, А.А. Садыкова, Г.Т. Каратаева,
Мурзабек к. Асел, С.М. Маматова, О.Э. Эсенгелдиева, Ж.Б. Мадалбекова*

Бул макалада өтө татаал жана этап-этап менен мамиле кылууну талап кылган, иммундук тромбоцитопения тактикасы жана аны дарылоо боюнча дүйнөлүк адабияттардын маалыматтары берилди. 1, 2 жана 3-линияларды дарылоонун ар кандай варианттары сунушталды, алардын катарында рынокто мурда болгон жана жакында эле пайда болгон, жаңы натыйжалуу дары-дармектер, атап айтканда, ооруну консервативдүү дарылоо мүмкүнчүлүктөрүн кыйла кеңейтүүчү ромбопоэтиндик рецепторлордун агонисттери (ромиплостим, элтромбопаг) да бар. Берилген сунуштар гематологдорго ар бир конкреттүү иммундук тромбоцитопения менен ооруган бейтапты дарылоо үчүн жеке башкаруу тактикасын иштеп чыгууга жана бейтаптардын жашоо сапатын жакшыртууга көмөк көрсөтөт.

Түйүндүү сөздөр: идиопатиялык тромбоцитопения; иммундук тромбоцитопения; балдар; чоңдор; дарылоо.

**THERAPY FOR IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA
OR IMMUNE THROMBOCYTOPENIA
(Literature review)**

*Esengeldi k. Aizhamal, A.A. Sadykova, G.T. Karataeva, Murzabek k. Asel,
S.M. Mamatova, O.E. Esengeldieva, Zh.B. Madalbekova*

The article presents data from the various resources of global literature on the strategies and choice of therapy for immune thrombocytopenia, which turned out to be difficult and required a step-by-step approach. Various treatment options for the 1st, 2nd, and 3rd lines have been proposed, including new effective drugs that have recently appeared on the market, in particular, thrombopoietin receptor agonists (romiplostim, eltrombopag), which significantly expanded the possibilities of conservative treatment of the disease. The presented recommendations can help hematologists develop individual management strategies for each specific patient with immune thrombocytopenia and improve the patients' quality of life.

Keywords: idiopathic thrombocytopenia; immune thrombocytopenia; children; adults; line therapy.

Введение. Идиопатическая тромбоцитопения, или иммунная тромбоцитопения (ИТП), – это гематологическое состояние, которое характеризуется низким количеством тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Этот дефицит тромбоцитов может быть вызван снижением производства клеток, иммуноопосредованным разрушением или повышенной секвестрацией тромбоцитов в селезенке, но чаще включает аутоантитела к гликопротеинам, экспрессируемым на мегакариоцитах, клетках-предшественниках тромбоцитов [1].

Эпидемиология ИТП разнообразна и неоднородна. Первичная ИТП имеет распространенность у детей 9,5:100000, у взрослых заболеваемость встречается 3,3:100000 в год [2]. Хотя клинические проявления могут отличаться, преобладающим симптомом является кровотечение, тяжесть проявления может варьироваться от бессимптомной до трудноизлечимого кровотечения. Течение ИТП может быть острым, продолжительно менее трех месяцев, стойким, от 3 до 12 месяцев или хроническим, длящимся более 12 месяцев [3]. Рекомендации по лечению, описанные ниже, обычно предназначены для первичной ИТП [4], поскольку лечение вторичной ИТП основывается на основном заболевании.

Тромбоцитопении относятся к разряду тяжелых заболеваний, что, зачастую, приводит к существенной психологической и социальной дезадаптации пациента со значительным снижением качества его жизни. Несвоевременное лечение или его неэффективность зачастую сопровождается развитием массивных кровотечений и ишемических повреждений внутренних органов, в том числе и головного мозга. “Профузные кровотечения” с развитием тяжелой постгеморрагической анемии представляют опасность для жизни ребенка.

Цель исследования – изучить данные литературы, касающиеся вопросов тактики терапии ИТП на современном этапе.

Материал и методы. Проведен систематический обзор литературы в базе данных Pubmed, Medline, Kohrain library и др., где ключевыми словами поиска явились – идиопатическая тромбоцитопения, иммунная тромбоцитопения, дети, взрослые, патогенез, лечение. Поиск охватывал исследования зарубежных авторов за последние 10 лет.

Результаты. В основе развития заболевания, согласно последним литературным данным, лежит повышенная деструкция тромбоцитов макрофагами вследствие выработки аутоантител к структурам мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов, и неадекватный мегакариопоэз в костном мозге [5, 6]. Именно иммуноопосредованный механизм развития ИТП послужил основанием для рекомендованного использования термина “иммунная” вместо “идиопатическая” [7].

Большая роль в патогенезе заболевания отводится профилю провоспалительных цитокинов, представленных увеличенным уровнем интерлейкина-2, интерлейкина-17 и уменьшенным содержанием интерлейкина-10, интерлейкина-4, которые способствуют возникновению аутоантител [8, 9]. На рисунке 1 представлены механизмы клеточного патогенеза ИТП [6].

Важной целью лечения является достижение гемостатического уровня тромбоцитов, когда его количество составляет около $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$, хотя это зависит от индивидуальностей пациента. По данным Американского общества гематологов (1996 г.), при назначении терапии ИТП, основанной на фактических данных, лечение следует назначать для всех вновь диагностированных пациентов с тромбоцитами менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Руководящие принципы 2011 г. до сих пор также придерживаются вышеизложенных критериев, но решение о лечении должно, в конечном итоге, определяться предпочтением пациента, тяжестью симптомов и симптомами риска кровотечения [10].

Основным лечением ИТП являются кортикостероиды. Дексаметазон и преднизолон способны модулировать активацию В-клеток и дендритных клеток, что приводит к снижению иммуноопосредованного разрушения тромбоцитов [2]. До 80 % пациентов отвечают на глюкокортикостероиды, хотя у многих из них наблюдается рецидив после лечения. Преднизолон в стандартной дозе 1 мг/кг/сут в течение двух-четырех недель долгое время оставался основной терапией ИТП. Однако несколько недавних исследований показали, что дексаметазон в высоких дозах еще более эффективен. Исследование, проведенное в Гонконге на 125 пациентах с исходным количеством тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$, продемонстрировало, что один короткий курс

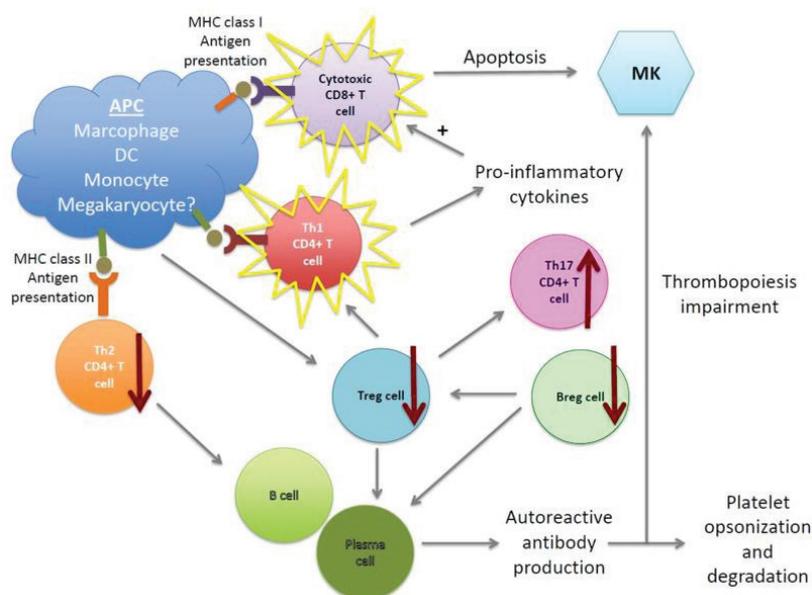


Рисунок 1 – Механизмы клеточного патогенеза ИТП [6]

дексаметазона, 40 мг в день в течение четырех дней, привел к стабильному росту числа тромбоцитов, превышающему $50 \times 10^9/\text{л}$ у 50 % респондентов и оставался стабильным через шесть месяцев [11]. По результатам нескольких исследований итальянских ученых, четыре-шесть курсов дексаметазона с двухнедельными интервалами показали эффективность 80–90 % длительностью 15 месяцев [12].

Кортикостероиды считаются безопасными в выборе терапии ИТП для беременных, которые также нуждаются в лечении [10]. По данным литературы, кортикостероиды, в частности дексаметазон в высоких дозах, являются эффективным начальным лечением ИТП. Профиль побочных эффектов кортикостероидов, включая увеличение веса, гипертонию и диабет, может быть проблемой для некоторых пациентов. Однако кортикостероиды по-прежнему являются в целом безопасным и легко доступным лечением, и подходящим выбором в первую очередь [13].

Если у пациента развилась резистентность к стероидам, для усиления лечебного эффекта можно использовать внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) или анти-резус иммуноглобулин Rh₀ (D) (anti-RhD). Кроме того, эти два метода лечения можно применять пациентам, которым противопоказаны кортикостероиды [10]. Внутривенный иммуноглобулин также назначается

при необходимости быстрого подъема количества тромбоцитов, например, в случаях выраженного кровотечения или при проведении оперативных вмешательств у отдельных пациентов. Типичная дозировка составляет 1 г/кг/день инфузии в течение одного-двух дней, хотя схемы лечения могут варьироваться в зависимости от предпочтений врача [14]. Исследование 19 пациентов с хронической ИТП, которым было назначено внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ) в течение одного часа после введения, показало, что на терапию ответили 53 % пациентов, через 12 часов – 75 %, ответ сопровождался прекращением активного кровотечения и повышением числа тромбоцитов [15]. Однако стойкая ремиссия случается редко. Кроме того, ВВИГ отличаются дороговизной и могут вызывать такие побочные эффекты, как анафилаксия, почечная и легочная недостаточность [4]. Anti-RhD может быть полезен в сочетании с кортикостероидами у пациентов с RhD-положительным статусом. В одном исследовании сообщается об эффективности препарата у 50–70 % пациентов, в другом – у 37 % [13, 14]. В этих же исследованиях сообщается о побочных эффектах, таких как тяжелый гемолиз, тошнота, лихорадка, головная боль, поэтому при приеме этого препарата следует соблюдать осторожность [13, 14].

Лечение второй линии. Если пациенту не удастся провести начальную терапию и достичь полной ремиссии, что происходит в 70–90 % случаев, пациентам показано назначение второй линии терапии ИТП – это спленэктомия, или удаление селезенки для уменьшения секвестрации тромбоцитов селезенкой [16]. Фактически рекомендации Американской школы гематологов от 2011 г. по-прежнему рекомендуют спленэктомию как следующий вариант терапии после неудачной терапии кортикостероидами, ВВИГ и анти-RhD [10]. Это объясняется тем, что у пациентов с ИТП дисфункциональные тромбоциты преждевременно разрушаются селезенкой, и теоретически спленэктомия может предотвратить такое разрушение. По данным литературы, полностью ответить положительно на спленэктомию могут 65–70 % пациентов с долгосрочным ответом [14]. Одно ретроспективное исследование показало, что 60 % пациентов достигли ремиссии после спленэктомии [13]. В другом ретроспективном исследовании из 174 пациентов 88 % имели положительный ответ после терапии, но у 20 % случился рецидив. Исследование также показало, что более молодые пациенты, принимающие кортикостероиды, имеют тенденцию получить больше шансов на ответ после спленэктомии [17]. Спленэктомию необходимо как можно дольше откладывать у детей ИТП, поскольку большинство случаев разрешается спонтанно, а также из-за присоединения инфекции в связи с отсутствием селезенки. Эти инфекции после спленэктомии имеют тенденцию быть тяжелыми. Тем не менее операция все еще может быть выполнена при тяжелом и длительном течении заболевания, длящегося у детей более одного года. Показатели ответа для детей аналогичными для взрослых, где полная ремиссия также составляет 70–80 % случаев [4].

Моноклональное антитело против антигена CD20 (анти-CD20) ритуксимаб является одним из новых вариантов для лечения хронической и стойкой ИТП. Стандартная доза ритуксимаба при лечении ИТП составляет 375 мг/м²/в неделю внутривенно в течение четырех недель [18]. В нескольких исследованиях сравнивалась эффективность спленэктомии и ритуксимаба в лечении ИТП. В одном ретроспективном исследовании у 105 пациентов с первичной ИТП, в группе спленэктомии были лучшие результаты

по сравнению с группой ритуксимаба. Полный ответ составил 82,8 % против 39,5 % через три месяца и 81,0 % против 35,9 % – через 12 месяцев, соответственно [19].

Квазиэкспериментальное исследование, проведенное на 143 пациентах, показало, что существенной разницы в скорости ответа между теми, кто перенес спленэктомию и лечение ритуксимабом не было [20].

Ретроспективное исследование 222 пациентов в США показало, что пациенты, получавшие спленэктомию, имели большую пятилетнюю свободу от рецидива, чем пациенты, получавшие ритуксимаб (53,7 % против 14,96 %, соответственно) [16]. В одном исследовании у 50 % пациентов был начальный ответ на ритуксимаб, который длился не менее шести месяцев у 30 % пациентов и сохранялся через пять лет у 20 % [2]. В другом обзоре обсуждалось комбинирование ритуксимаба с высокими дозами дексаметазона в качестве альтернативы терапии первой линии ИТП. При таком подходе частота ремиссии была выше при использовании комбинации: 63 % по сравнению с 35 % при монотерапии через шесть месяцев и 53 % против 33 % – за один год. В этом исследовании также описывалась эффективность одного ритуксимаба и сообщалась частота первоначального ответа – 40–60 %, с устойчивым уровнем ответа 20 % в течение пяти лет [18]. Кратковременная токсичность ритуксимаба включает инфузионные реакции, сывороточную болезнь и сердечную аритмию [15]. Обзор нескольких исследований продемонстрировал, что у 21,6 % пациентов наблюдались легкие или умеренные нежелательные явления, обычно реакции на инфузию, 3,7 % сообщили о тяжелых событиях, а 2,9 % – умерли. Это говорит о том, что ритуксимаб является потенциально опасным лечением и его следует назначать с осторожностью [21]. Таким образом, ритуксимаб остается вариантом для пациентов, которым противопоказана спленэктомия, а также у детей со стойкой и тяжелой ИТП [10].

Третья линия терапии ИТП. Пациенты, которые не ответили на терапию первой линии и все еще не получили ответа после спленэктомии, относятся к так называемой “хронической рефрактерной ИТП” [4]. Эти пациенты получают лечение только в том случае, если они подвержены риску сильного кровотечения.

Многих из этих пациентов повторно лечат преднизолоном, хотя длительное использование кортикостероидов недопустимо из-за множественных побочных эффектов [4]. В последние годы внедрение множества новых препаратов расширило выбор лечения хронической рефрактерной ИТП. Кроме того, эти препараты могут быть альтернативой у пациентов с ИТП, которым спленэктомия противопоказана или имеет более высокий риск, например, у детей и беременных пациенток.

Исследования все еще продолжаются, также следует учесть, что есть доказательства ответа тромбоцитов после лечения такими препаратами, как азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин А, даназол, дапсон, микофенолатмофетил, винбластин, винкрестин и агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТПО-РА) – элтромбопаг и ромиплостим [10].

Агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТРО-РА) являются одной из последних клинических разработок, изменивших картину хронической рефрактерной ИТП. Наиболее широко используемым препаратом является ромиплостим, пептидное антитело, слитое с Fc-пептидом, которое стимулирует мегакариопоэз, и элтромбопаг, нафталинсульфоновая кислота, которая также стимулирует выработку тромбоцитов [22]. Оба препарата одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для взрослых с хронической ИТП. Элтромбопаг одобрен для детей с таким же заболеванием. Недавний мета-анализ, в котором изучали элтромбопаг при хронической ИТП у взрослых и у детей, показал, что данный препарат значительно улучшил количество тромбоцитов с относительным риском по сравнению с группой больных, не получавших лечения, и снизили частоту кровотечений на относительный риск 0,56. Также было продемонстрировано снижение потребности в более поздних методах лечения ИТП [23].

Изучение 292 взрослых с хронической ИТП показало, что ромиплостим помогает поддерживать среднее количество тромбоцитов на уровне $50-200 \times 10^9/\text{л}$, реакция тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ была достигнута хотя бы один раз на 95 % пациентов [24]. В долгосрочном исследовании 80 пациентов с хронической ИТП, получавших ромиплостим, тромбоцитарный ответ бо-

лее $50 \times 10^9/\text{л}$ первоначально наблюдался у 74 % пациентов и сохранялся два года спустя – у 65 % [25]. Профиль побочных эффектов этих новых методов лечения все еще находится под вопросом. В некоторых отчетах упоминаются незначительные побочные эффекты, включая головную боль, ринофарингит, инфекцию верхних дыхательных путей и усталость, хотя имеются и более серьезные побочные эффекты. Сообщалось также о таких событиях, как гепатотоксичность, артралгии, изменения зрения и сильная усталость [26].

Заключение. Лечение ИТП представляет собой сложную проблему и требует поэтапного подхода. В результате литературного поиска мы пришли к выводу, что лучшей терапией первой линии для ИТП остается использование кортикостероидов. У пациентов со стероидорезистентной ИТП. При переходе на кортикостероиды или добавление кортикостероидов с ВВИГ или анти-RhD отмечены столь же значимые показатели ответа. Терапия второй линии включает спленэктомию или использование ритуксимаба. Хотя многие пациенты получают ответ после традиционных терапий первой и второй линий, хронические и рефрактерные случаи по-прежнему вызывают потребность в новых и улучшенных вариантах лечения. Однако до сих пор не существует общепризнанной и эффективной терапии третьей линии лечения на практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare there is no conflict of interests.

Литература

1. *Kistangari G., McCrae K.R.* Immune thrombocytopenia // *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013. № 27. 495–520. 10.1016/j.hoc.2013.03.001.
2. *Zufferey A., Kapur R., Semple J.W.* Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP) // *J Clin Med.* 2017. № 6. Vol. 16. 391–395. 10.3390/jcm6020016.
3. *Cines D.B., Bussel J.B., Liebman H.A., Luning Prak E.T.* The ITP-syndrome: pathogenic and clinical diversity // *Blood.* 2009. Vol. 113. 6511–6521. 10.1182/blood-2009-01-129155.
4. *Cines D.B., Blanchette V.S.* Immune thrombocytopenic purpura // *N Engl J Med.* 2002. Vol. 346. 995–1008. 10.1056/NEJMra010501.
5. *Kuter D.J.* Milestones in understanding platelet production: a historical overview / D.J. Kuter // *Br. J. Haematol.* 2014. Vol. 165. № 2. P. 248–258.

6. Zufferey A. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP) / A. Zufferey, R. Kapur, J.W. Semple // *J. Clin. Med.* 2017. Vol. 6. № 2. P. 16.
7. Rodeghiero F. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group / F. Rodeghiero, R. Stasi, T. Gernsheimer et al. // *Blood.* 2009. Vol. 113. P. 238–2393.
8. Li J. Inflammation-related gene polymorphisms associated with primary immune thrombocytopenia / J. Li, S. Ma, L. Shao et al. // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 744.
9. Pehlivan M. Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIIb/IIIa, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura / M. Pehlivan, V. Okan, T. Sever et al. // *Platelets.* 2011. Vol. 22. № 8. P. 588–595.
10. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L., Jr., Crowther M.A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia // *Blood.* 2011. Vol. 117. 4190–4207. 10.1182/blood-2010-08-302984.
11. Cheng Y., Wong R.S., Soo Y.O. et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone // *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349. 831–836. 10.1056/NEJMoa030254.
12. Mazzucconi M.G., Fazi P., Bernasconi S. et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: A GIMEMA experience // *Blood.* 2007. Vol. 109. 1401–1407. 10.1182/blood-2005-12-015222.
13. Depre F., Aboud N., Mayer B., Salama A. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: results from a long-term observation in clinical practice // *PLoS One.* 2018. Vol. 13. 0198184. 10.1371/journal.pone.0198184.
14. Nomura S. Advances in diagnosis and treatments for immune thrombocytopenia // *Clin Med Insights Blood. Disord.* 2016. Vol. 9. 15–22. 10.4137/CMBD.S39643.
15. Mayer B., Depre F., Ringel F., Salama A. New aspects on the efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins in patients with autoimmune thrombocytopenia // *Vox Sang.* 2017. Vol. 112. 6–69. 10.1111/vox.12467.
16. Hammond W.A., Rodriguez E.M., Li Z., Dholaria B., Shreders A., Vishnu P., Rivera C.E. Splenectomy or rituximab in steroid-refractory immune thrombocytopenia (ITP): the Mayo Clinic experience // *Blood.* 2016. Vol. 128. 3735–3735.
17. Guan Y., Wang S., Xue F., Liu X., Zhang L., Li H., Yang R. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia // *Eur J Haematol.* 2017. Vol. 98:235–241. 10.1111/ejh.12821.
18. Lambert M.P., Gernsheimer T.B. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia // *Blood.* 2017. Vol. 129. 2829–2835. 10.1182/blood-2017-03-754119.
19. Moulis G., Sailler L., Sommet A., Lapeyre-Mestre M., Derumeaux H., Adoue D. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity // *Am J Hematol.* 2014. Vol. 89. 41–46. 10.1002/ajh.23580.
20. Al Askar A.S., Shaheen N.A., Al Zahrani M. et al. Splenectomy vs. rituximab as a second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura: a single center experience // *Int J Hematol.* 2018. Vol. 107. 69–74. 10.1007/s12185-017-2325-y.
21. Arnold D.M., Dentali F., Crowther M.A. et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura // *Ann Intern Med.* 2007. Vol. 146. 25–33. 10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006.
22. Provan D., Newland A.C. Current management of primary immune thrombocytopenia // *Adv Ther.* 2015. Vol. 32:875–887. 10.1007/s12325-015-0251-z.
23. Elgebaly A.S., Ashal G.E., Elfil M., Menshawy A. Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017. Vol. 23:928–937. 10.1177/1076029616663849.
24. 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. Vol. 161. 411–423. 10.1111/bjh.12260.
25. Khellaf M., Michel M., Quittet P. et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program // *Blood.* 2011. Vol. 118. 4338–4345. 10.1182/blood-2011-03-340166.
26. Depre F., Aboud N., Ringel F., Salama A. Thrombopoietin receptor agonists are often ineffective in immune thrombocytopenia and/or cause adverse reactions: results from one hand // *Transfus Med Hemother.* 2016. Vol. 43. 375–379. 10.1159/000446195.